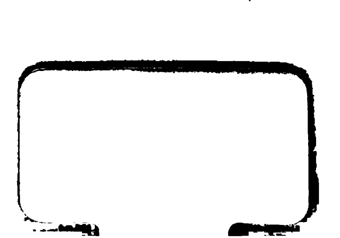
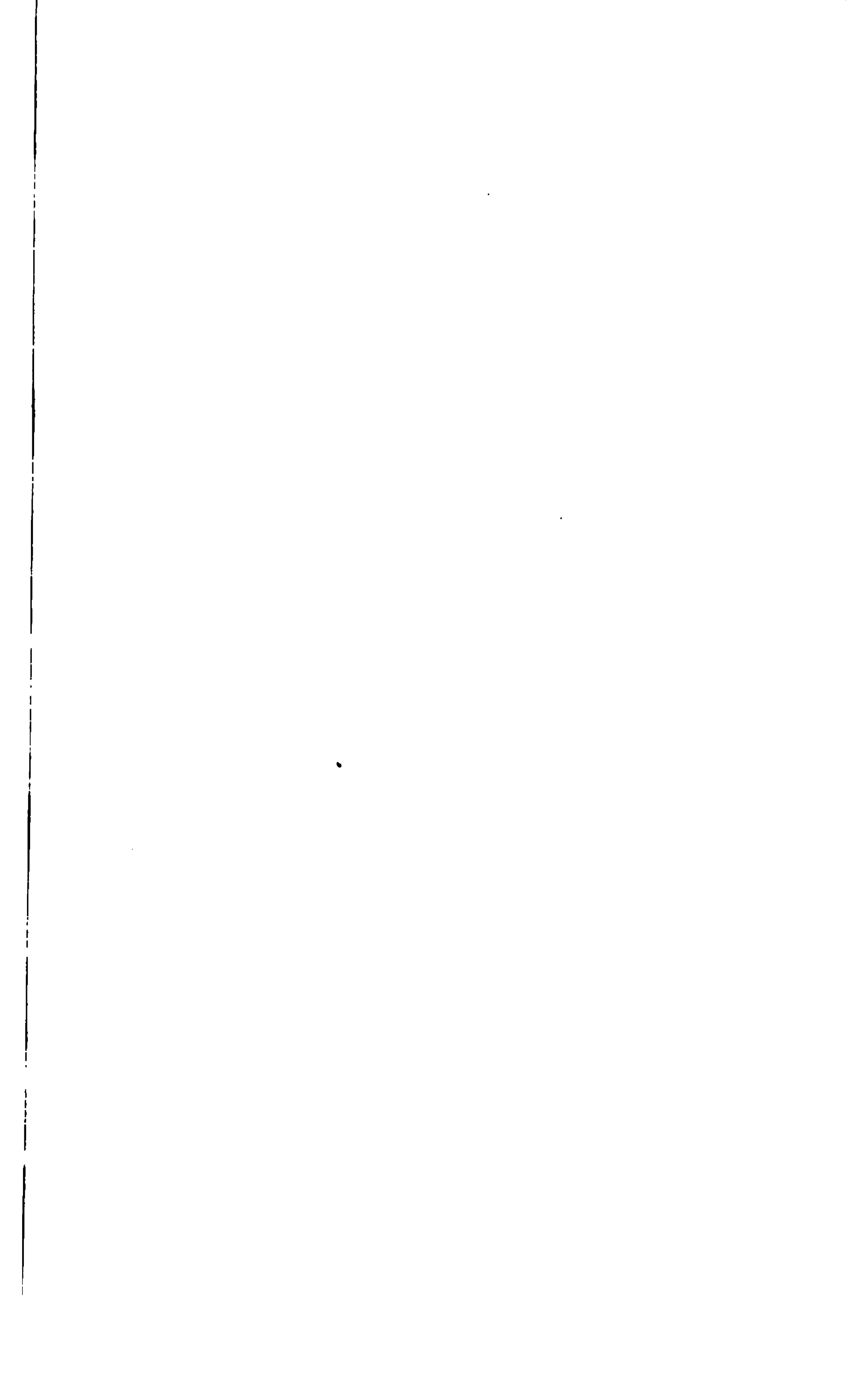











Virchows Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Herausgegeben

von

Johannes Orth,

redigiert

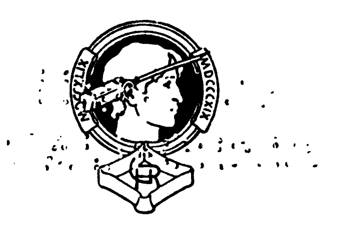
von

Oscar Israel.

Band 172.

Folge XVII. Band II.

Mit 16 Tafeln und 2 Textfiguren.



Berlin.

Druck und Verlag von Georg Reimer.

1903.

Inhalt des 172. Bandes.

Erstes Heft (1. April). Seite

Zweites Heft (1. Mai).

Drittes Heft (2. Juni).

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.
Bd. 172. (Siebzehnte Folge Bd. II.) Hft. 1.

I.

Hermaphroditismus verus.

(Aus der Königsberger chirurgischen Klinik.)

Von
Dr. Walter Simon,
Volontärarzt der Klinik.

(Hierzu Taf. I u. II und 1 Textfig.)

Der wahre Hermaphroditismus hat trotz der wachsenden Zahl seiner kasuistischen Mitteilungen sich bisher nicht allgemeine Anerkennung zu erringen vermocht; ja, das stets spärliche Häuflein seiner Anhänger scheint mehr und mehr zu schwinden, denn berücksichtigt man besonders die neueren Arbeiten auf diesem Gebiete, dann stehen überhaupt nur noch jene Autoren zu ihm, die selbst einen Beitrag zu diesem Kapitel geliefert haben. Bei allen anderen gilt es heutzutage schon als ein verhältnismäßig weitgehendes Zugeständnis, überhaupt die Möglichkeit seines Vorkommens einzuräumen.

Diese Form der Mißbildung, einst mehr auf Grund theoretischer Erwägungen, teils auf entwicklungsgeschichtlicher, teils auf vergleichend anatomischer Basis konstruiert und nicht aus der Praxis heraus geschaffen zur Erklärung und zum Verständnis bestehender Beobachtungen, bietet natürlich schon hierdurch dem Gegner manche glückliche Handhabe. Während man z. B. früher mit Waldeyer jeden Embryo zunächst für bisexuell hielt, gilt

heute die Keimdrüse in den ersten Wochen des fötalen Lebens als geschlechtlich indifferent, so daß hiermit der Hermaphroditismus verus bilateralis und unilateralis[1]) ihre Existenzberechtigung zu verlieren scheinen und theoretisch an deren Stelle eine neue Mißbildungsform denkbar wird, nämlich die Persistenz auf einem gewissermaßen ungeschlechtlichen Stadium. In der Tat ist auch Virchow, allerdings mehr auf Grund seiner persönlichen Erfahrungen, daß bei einer gewissen Zahl von Hermaphroditen überhaupt keine ausgeprägt charakterisierte Geschlechtsdrüse nachweisbar wäre, wiederholt dafür eingetreten, daß Individuen neutraler Art, d. h. neutrius generis existierten.

Ahlfeld gibt zu erwägen, daß weder bei eineiigen Zwillingen, noch bei Doppelbildungen jemals verschieden geschlechtliche Früchte gefunden wurden, daß daher die Ausbildung geschlechtlich differenter Keimdrüsen in einem Körper gerechtem Zweifel begegne. Die Schlußfolgerungen aus vergleichend anatomischen Betrachtungen fertigt er mit dem etwas sarkastischen Satze ab: „Beim Tiere kommt manches vor, was beim Menschen nicht vorkommt." Ein anderes Bedenken Ahlfelds ist leicht zu beheben; er meint nämlich, daß man ein Gebilde wie einen Hoden oder Ovarium, dem „der Ausführungsgang, welchen eine Drüse ja immer haben muß, fehlt, nicht als solche Organe zu bezeichnen" berechtigt sei. Selbst, wenn man sich auf den Standpunkt von Waldeyer oder Egli stellt, die eine gemeinsame Anlage für Hoden und Nebenhoden annehmen — der erste leitet beide vom Wolffschen Körper, der zweite vom Keimepithel ab — muß man dem Vas deferens bezw. der Tube doch phylogenetische Selbständigkeit zusprechen. Dem Fall von Little, bei dem bei vollkommen normal entwickelten Hoden beiderseits das Vas deferens gänzlich fehlte, hat Hofmann eine zweite Beobachtung hinzugefügt, bei der die gleichen Verhältnisse wenigstens auf der einen Seite vorlagen. Andererseits hat bereits Kocher 4 Fälle zusammengestellt, die die entwicklungsgeschichtliche Unabhängigkeit auch von Hoden und Nebenhoden beweisen, indem bei vollständig gesundem Testis die Epididymis ganz oder teilweise fehlte nebst einem mehr oder weniger großen Teile des Vas deferens.

[1]) Nomenklatur nach Klebs.

Diese Forderung auch der zweigeschlechtlichen Ausbildung der Geschlechtsgänge wird außer von Ahlfeld noch von Landau aufgestellt; er läßt in der Dissertation von Kösters den Satz aussprechen: „Echter Hermaphroditismus wäre die Vereinigung und Funktionsfähigkeit der Genitalorgane beider Geschlechter in einem und demselben Individuum. . . . . Für die Gegner des wahren Hermaphroditismus spricht jedenfalls der Umstand, daß bisher kein Fall bekannt geworden ist, wo Ovulation und Ejakulation von Spermatozoen nachgewiesen wäre." Im ganzen einigte man sich jedoch frühzeitig darüber, daß nur die Keimdrüse selbst ausschlaggebend für das Geschlecht sei. Siegenbeck van Heukelom führte daher statt der Unterscheidung des wahren und des Pseudohermaphroditismus die das Wesen selbst treffenden Bezeichnungen des tubulären — bei Zwitterbildung der Geschlechtsgänge — und des glandulären Hermaphroditismus — bei zweigeschlechtlicher Entwicklung der Keimdrüsen — ein, ohne übrigens das Vorkommen der zweiten Form für bewiesen zu erachten. Wenn man somit durch die Verzichtleistung auf die Ausbildung der Geschlechtsgänge in der Funktionsausübung der Drüse kein kritisches Moment sehen wollte, so besteht kein Grund mehr, eine besonders weitgehende Entwicklung der Drüse, wie sie Ahlfeld und mit ihm eine Reihe anderer Autoren fordert, zu verlangen, um dieselbe als Hoden bezw. Ovarium ansprechen zu dürfen. Ohne fertig ausgebildete Graafsche Follikel und ohne daß bereits Spermatozoen gebildet sind, diagnostiziert der Embryologe meist schon in den frühesten fötalen Stadien mit Sicherheit das Geschlecht, warum sollen wir uns dieses differenzialdiagnostische Können nicht auch bei älteren, aber in der Entwicklung zurückgebliebenen Organen zunutze machen? Im Grunde ist mit dem Verzicht auf die Ausbildung der äußeren und mittleren Genitalien bereits ein Entwicklungsstillstand der Keimdrüse, vorzüglich des Hodens, zugegeben. Das Ovarium zeigt sich zwar meist, abgesehen von gewissen Gestaltsabnormitäten bei Lageanomalien, selbst von völliger Aplasie von Tuben und Uterus unbeeinflußt. Anders der Hoden; wenn derselbe auch, wie schon oben betont, phylogenetisch von den samenableitenden Wegen unabhängig ist, üben letztere dennoch meist, besonders in den letzten Stadien fötaler Ent-

wicklung und auf die normalerweise durch die Pubertät gesetzten Veränderungen einen gewissen hemmenden Einfluß aus. Hat auch die Lehre Follins, daß jeder retinierte Testis noch vor der Pubertät der Atrophie verfalle, einige Einschränkung erfahren müssen, indem Fälle von doppelseitigem Kryptorchismus beobachtet sind, bei denen normale Spermatozoen im Samen entleert wurden, so gelten dennoch Störungen der Spermatogenese bei ek- und dystopischen Hoden als die Regel. Erst jüngst wieder, auf der letzten Jahresversammlung der British medical Association wurde von Mc Adam Eecles, ohne daß Widerspruch erhoben wurde, der Satz aufgestellt, daß nur sehr selten, vielleicht nie, der im Leistenkanal zurückgehaltene Hoden dazu komme, Spermatozoen zu produzieren. Ob hierbei die Lageveränderung als solche die große Rolle spielt, wie es Bezançon u. a. auf Grund sogenannter, teils orthopädisch, teils operativ erzielter Heilungen annehmen, ist noch strittig. Ich glaube nicht, daß man mit Hofmann eine spezifische Eigenschaft des Pseudohermaphroditismus darin sehen muß, daß die Keimdrüsen in der Regel verkümmern; denn einmal ist dies, was schon Hofmann betont, im wesentlichen nur bei den männlichen Formen der Fall, andererseits muß, wie dies Siegenbeck van Heukelom sehr überzeugend ausführt, bei jedem stärker ausgebildeten tubulären männlichen Hermaphroditismus entweder ein Kryptorchismus bilateralis oder wenigstens ein Kryptorchysmus unilateralis mit einer Hernia inguinalis congenita der anderen Seite vorhanden sein. Gegen die zahlreichen Mitteilungen von internem maskulinen Pseudohermaphroditismus mit fast durchweg verkümmerten Testikeln, wie sie jüngst von Luksch zusammengestellt sind, gegen die Beobachtungen von Follin, Nikoladoni, Finotti u. a., welche die Leistenhoden von Männern geschlechtsreifen Alters beschrieben, in denen meist keinerlei auf die Spermatogenese zu beziehende Veränderungen, geschweige denn Spermatozoen nachweisbar waren, hat sich niemand erhoben, in dem Zugeständis, daß die testikuläre Natur eines Gebildes auch ohne diese Attribute nachweisbar wäre. Meines Erachtens müssen dann dieselben Kriterien in ihrer Beweiskraft auch genügen, wenn bei demselben Individuum sich daneben noch ein Ovarium findet.

Alle diese theoretischen Einwände und auf unberechtigten Voraussetzungen gegründeten Forderungen sind unbedenklich, weil sie einmal leicht zu widerlegen sind und weil andererseits gerade im Kapitel der Mißbildungen des Urogenitalapparats schon zahlreiche Beobachtungen verzeichnet sind, die allen bestehenden entwicklungsgeschichtlichen Theorien trotzen. So hat Neugebauer, um nur einige Beispiele herauszugreifen, im Jahre 1898 37 Fälle von Verdoppelung der äußeren Geschlechtsteile zusammengestellt: 28 Fälle von Penis duplex, 2 Beobachtungen von Vulva duplex und 6 Fälle von heterosexueller Doppelanlage der äußeren Geschlechtsteile. In sämtlichen Fällen handelte es sich um eine Nebeneinanderlagerung dieser Gebilde. Hieran fügte er dann im nächsten Jahre eine Beobachtung von einer 27jährigen Puerpera, bei der er hinter den normal entwickelten äußeren weiblichen Genitalien 1 cm unterhalb des Frenulum labiorum in der Mittellinie des Dammes ein etwa 5 cm langes erektiles Gebilde fand, das eher einem Penis imperforatus mit deutlich abgegrenzter Glans und Praeputium, als einer hypertrophischen Clitoris glich. Im Gegensatz hierzu ist selbst bei den jüngsten bisher beobachteten Embryonen der Geschlechtshöcker, der Geschlechtswulst und jede der Geschlechtsfalten als in der Anlage einfach gefunden worden; wie soll man es sich ferner erklären, daß die Doppelbildungen sowohl nebeneinander wie hintereinander gelagert vorkommen? Bei dem durch von Engel mitgeteilten Fall vollkommen entwickelter doppelter äußerer weiblicher Genitalien fanden sich außerdem noch 2 getrennte Harnblasen und Urethrae; eine ganz analoge Beobachtung ist auch von Schatz publiziert worden. Letztere Befunde mußten zu der Annahme einer doppelten Anlage der Allantois zwingen, während auf Grund embryologischer Untersuchungen bisher höchstens darüber diskutiert wurde, ob die einheitliche Anlage der Blase eine Ausstülpung des Endodermrohrs oder der Kloake sei. Auf Grund derartiger Erfahrungen halte ich es nicht für berechtigt, die Lehren der Entwicklungsgeschichte heranzuziehen, um die Glaubwürdigkeit teratologischer Beobachtungen zu erschüttern.

Weit schwerwiegender sind die sachlichen Bedenken, die gegen die bisher mitgeteilten Fälle von wahrem Hermaphrodi-

tismus erhoben werden. Es muß ohne weiteres zugegeben werden, daß bei weitem die meisten von ihnen, da nicht oder nur ganz unvollständig mikroskopisch untersucht, als unbewiesen ausscheiden, ferner auch diejenigen, in denen einer der als Keimdrüse angesprochenen Körper durch Tumorbildung so weitgehend destruiert war, daß eine sichere Entscheidung ausgeschlossen ist. Desgleichen müssen einige Beobachtungen ausgeschaltet werden, bei denen der mitgeteilte mikroskopische Befund keinen Zweifel läßt, daß es sich um eine irrtümliche Deutung handelt. Eine Sichtung des Materials in diesem Sinne ist schon mehrfach vorgenommen worden, zuletzt und recht eingehend von Blacker und Lawrence, auf die ich, um Wiederholungen zu vermeiden, verweise. Hiernach bleiben nach allgemeinem Urteil als überhaupt noch diskutabel nur 4 Fälle bestehen, die Beobachtungen von Heppner, Schmorl, Obolonsky und Blacker und Lawrence, auf die auch an dieser Stelle etwas ausführlicher eingegangen werden muß; dazu kommt eine jüngere, von Salén mitgeteilte Beobachtung, die, soweit mir bekannt, in der Literatur bisher noch keine Berücksichtigung gefunden hat.

Wir selbst hatten im letzten Sommersemester in der hiesigen chirurgischen Klinik Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, bei dem die histologische Untersuchung den sicheren Nachweis des gleichzeitigen Vorhandenseins von Hoden und Eierstock gestattete.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Garrè, bin ich für die Überlassung desselben, sowie für das dieser Arbeit jederzeit entgegengebrachte Interesse zu allergrößtem Danke verpflichtet.

In der nun folgenden Besprechung der einzelnen Fälle sollen im wesentlichen nur die strittigen bezw. angreifbaren Punkte ausführlicher berücksichtigt werden. Auf die eingehendere Wiedergabe der Beobachtungen selbst konnte um so eher verzichtet werden, als die Originalarbeiten verhältnismäßig leicht zugänglich sind und dieselben schon wiederholt und recht ausführlich Abdruck gefunden haben.

Fall Heppner: Heppner beschreibt das 12 Jahre konservierte Präparat von einem 2 Monate alten frühgeborenen Kinde

Die äußeren Geschlechtsteile zeigen im ganzen männlichen Typus: kurzer, unperforierter Penis, Skrotum, wenn auch klein und ohne Inhalt. Unterhalb der Wurzel des Penis befindet sich die für einen gewöhnlichen Sondenknopf gerade permeable, schlitzförmige Öffnung des Canalis urogenitalis, der sich in die Harnröhre fortsetzt und in den seitlich die zunächst enge Vagina mündet, an die sich dann weiterhin Uterus und Tuben anschließen.

Jederseits beschreibt dann Heppner einen von ihm als Ovarium aufgefaßten Körper; diese Deutung wird meist als richtig hingenommen, nur Nagel[2] meint, er könne in dem Präparat keine Eigentümlichkeiten des Eierstocks, auch nicht des fötalen, entdecken. Diesem unbedingt ablehnenden Urteile Nagels möchte ich mich nicht anschließen, doch muß man zugeben, daß, falls die histologischen Präparate nicht mehr verrieten, als die beigegebene Abbildung, die Schlußfolgerungen Heppners zwar nicht völlig unwahrscheinlich, jedenfalls aber unbewiesen sind. Daß die rundlichen Zellhaufen Graafsche Follikel darstellen, ist nicht auszuschließen, doch könnten sie ebenso gut Durchschnitten durch jene „schlauchförmigen, von Kernen erfüllten Gebilde", für die Heppner eine Erklärung nicht gibt, entsprechen; auch seine Auffassung von den im Stroma zerstreuten, ohne weiteres nicht in das Bild eines Ovarium passenden „Körnerhaufen" teilt Heppner nicht mit.

Rechter- wie linkerseits wird neben diesem sogenannten Ovarium, nur durch das Parovarium von ihm getrennt, ein kleinerer, von Heppner als Testikel gedeuteter Körper beschrieben. Die Beurteilung dieses Gebildes wird dadurch sehr erschwert, daß Kernfärbungen nur höchst unvollkommen gelingen, so daß eigentlich nur das ganz grobe Strukturbild zur Diagnosenstellung Verwertung finden kann. Dieses hat allerdings in der Beschreibung sowohl, wie in der stark schematisierten Abbildung kaum eine Ähnlichkeit mit dem eines Hodens; die gleichmäßig gestreckt verlaufenden, nur an der Peripherie schleifenförmig umbiegenden Kanäle, die außerordentlich weiten Sammelröhren, das Fehlen fast jeglichen Zwischengewebes u. s. w. passen wenig zu den Charakteren eines Testikels. Siegenbeck van Heukelom, auf den ich verweise, geht ausführlich auf alle die einzelnen Punkte ein, ebenfalls mit dem Resultate, daß ihm die testikuläre Natur des Gebildes höchst unwahrscheinlich vorkomme.

Ahlfeld schreibt bei Besprechung des Heppnerschen Falles: „Prof. Slavjansky hat sich nicht von der Eigenschaft der zweiten Drüse als Hoden überzeugen können.“ Eine entsprechende Literaturangabe habe ich nicht finden können.

Da somit das Vorhandensein des Ovariums nicht sicher bewiesen, das des Hodens sogar recht unwahrscheinlich ist, muß man auch diesen Fall den Gegnern des wahren Hermaphroditismus zum Opfer bringen.

Fall Schmorl: Schmorl hatte Gelegenheit bei der Sektion eines 22jährigen Kunstakademikers, der nach Hypospadieoperation und Herniotomie septisch zu Grunde gegangen war, folgenden Befund zu erheben: Gut entwickelter, undurchbohrter Penis sowie zwei denselben überragende, in ihrem hinteren Abschnitte durch eine deutliche Raphe getrennte Skrotalhälften. Harnröhrenmündung an der Wurzel des Penis; 3½ cm dahinter mündet in die Harnröhre die Vagina, an die sich Uterus und Tuben anschließen.

Rechts zeigt sich ein makroskopisch als Hoden angesprochenes Gebilde. „Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die Deutung der Geschlechtsdrüse als Hoden vollständig, nur konnten nirgends in den Samenkanälchen Spermatozoen aufgefunden werden.“ Eine histologische Abbildung ist nicht beigefügt.

Links fand Schmorl dicht neben dem medialen Pole des Tubenkanals ein etwa halb kirschkerngroßes Gebilde mit glatter Oberfläche, das er auf Grund der mikroskopischen Untersuchung für ein auf fötalem Stadium stehen gebliebenes Ovarium mit ungewöhnlich reichlichem Stroma erklärt.

„Die Oberfläche wird von kurzen, cylindrischen, in einer Lage angeordneten Epithelzellen überzogen, welche teils cylindrische, im Centrum hohle, teils einzelne solide, flaschenförmige Einstülpungen in die dicht unter der Oberfläche gelegene Schicht bilden.“ Hatten wir es mit einem Hoden zu tun, so müßte es sich allerdings um ein sehr frühes Entwicklungsstadium handeln, denn bereits bei einem Embryo von 18 bis 20 mm Länge ist nach Nagel[1] die oberflächliche Keimepithelschicht durch eine deutlich ausgebildete Albuginea vollkommen und dauernd von den Zellsträngen getrennt. Hinsichtlich der eingestülpten Zellhaufen bemerkt schon Siegenbeck van Heukelom, daß die

abgebildeten Zellen auffallend klein sind, und vor allem fehlt jegliche Differenzierung in Ureier, so daß man dieselben nicht so ohne weiteres, wie Schmorl es tut, mit den Pflügerschen Schläuchen identifizieren kann. Für eine sich in männlicher Richtung differenzierende Keimdrüse wäre dieser Befund weniger auffallend, da hier nur spärliche Ursamenzellen zur Entwicklung gelangen.

Dieser Epithellage folgt eine Schicht, die aus „langen Faserzellen mit spärlichen, länglichen Kernen" besteht. Auch diese führt Schmorl als charakteristisch für die ovarielle Struktur des Gebildes an, meines Erachtens mit Unrecht, denn eine derart ausgebildete Albuginea, wie sie die Abbildung zeigt, besitzt noch nicht einmal das schon verhältnismäßig hoch differenzierte Ovarium einer Neugeborenen, und in den niederen embryonalen Stadien „bildet ihre Gegenwart eines der hervorragendsten Merkmale des Hodens." (Minot.)

Die nunmehr folgende Schicht besteht aus runden und großen, spindelförmigen Zellen mit relativ großen, länglichen Kernen. Die Zellen sind meist zu größeren, sich vielfach durchflechtenden Bündeln gruppiert. Dazwischen finden sich große, rundliche, meist in länglichen Ballen zusammenliegende Zellen mit glänzendem, fein gekörntem Protoplasma und großen, hellen, bläschenförmigen Kernen. Die Beurteilung dieser Zellballen ist schon weit schwieriger; faßt man sie als Geschlechtszellen auf, so muß man zugeben, daß derartige Anhäufungen in einem Hoden noch nie beobachtet sind, hier liegen die Ursamenzellen ganz vereinzelt und stets eingeschlossen von den kleinen Abkömmlingen des Keimepithels bezw. nach der anderen Auffassung getrennt durch die Zellsprossen der Urniere; anders beim Ovarium, „beim Säugetiereierstock scheint es ein Stadium in der Entwicklung der Sexualstränge zu geben, in welchem alle Zellen in Ureier umgewandelt werden." (Minot.) Diese Zellanhäufungen lassen jedoch noch eine andere Auffassung zu, sie zeigen große Ähnlichkeit mit den großen interstitiellen Zellen, die zwischen den Sexualsträngen liegen, wahrscheinlich aus vergrößerten Bindegewebszellen hervorgehen und bereits bei 10 cm langen männlichen Embryonen nachweisbar sind.

„Außerdem findet man in dieser Schicht aus dicht gelager-

ten, kleineren Epithelzellen bestehende, teils runde, teils längliche Zellnester, ... die einer besonderen, sie gegen das umgebende Gewebe abgrenzenden Membran entbehren. Endlich stößt man auf einzelne größere runde und ovale, mit niedrigem cylindrischem Epithel ausgekleidete Hohlräume, die gegen das sie umhüllende Gewebe durch konzentrisch geschichtete Spindelzellen scharf abgegrenzt sind. Sie enthalten in ihrem Innern eine glänzende, feinkörnige Masse und vereinzelte abgestoßene Zellen, die man für Eizellen halten könnte." Nichts destoweniger findet Schmorl, daß sie „lebhaft an Follikel erinnern"; Siegenbeck van Heukelom hingegen hält ihr Vorkommen allein für genügend, um die Deutung des Gebildes als fötales Ovarium vollkommen auszuschließen. Ich meine, daß man allenfalls zugestehen kann, daß gelegentlich einmal ein Follikeldurchschnitt ein ähnliches Bild geben könne, wenn man den gleichmäßigen einschichtigen kurzcylindrischen Epithelbelag in der Abbildung als sehr grob schematisiert auffaßt. Wenn dieses jedoch die einzigen Follikelanklänge waren, die Schmorl auf allen seinen Schnitten wiederkehrend fand, ist seine Auffassung kaum zu rechtfertigen.

Mithin halte ich die Beweisführung Schmorls, daß er es mit einer weiblichen Geschlechtsdrüse zu tun gehabt habe, für keineswegs gelungen, ohne deshalb seine Deutung für sicher verfehlt hinstellen zu wollen; jedoch die Gegner des wahren Hermaphroditismus zu widerlegen, ist auch diese Beobachtung nicht angetan.

Fall Obolonsky. Obolonsky beschreibt ein 20 Jahre konserviertes Sammlungspräparat, von einem 12jährigen Kinde stammend, das seinerzeit von Wrany als Pseudohermaphroditismus masculinus publiziert wurde. Es fanden sich zwei voluminöse, an große Labien erinnernde Hautfalten, ein kurzes, unperforiertes, penisähnliches Geschlechtsglied, unterhalb desselben die schlitzförmige Öffnung des Canalis urogenitalis, an diesen anschließend Vagina, Uterus, Tuben. Jederseits lag ein größerer, schon von Wrany als Hoden gedeuteter und ausführlicher beschriebener Körper, von ihm durch das Parovarium getrennt ein kleineres, von Obolonsky als in der Entwicklung zurückgebliebenes Ovarium angesprochenes Gebilde. Die Unter-

suchung wurde dadurch erschwert, daß distinktere Färbungen nicht mehr recht ausführbar waren. Das Präparat zeigte in einem ziemlich kernreichen Stroma kleinere, meist rundliche und größere, oft ausgebuchtete Hohlräume, die sicher nicht Gefäßdurchschnitten entsprachen; in ihnen fand sich freilich stark verändertes, aber immerhin noch kenntliches Epithel, das besonders in den Buchten der größeren Hohlräume noch in situ erschien und kleinere Strecken derselben kontinuierlich auskleidete. In einzelnen der Hohlräume waren helle, bläschenartige Gebilde vorhanden, welche nach ihrer Größe, nach ihrer Lagerung in den Hohlräumen und bei dem Umstande, daß man im Centrum derselben ein an die Vesicula germinativa erinnerndes rundliches Körperchen fand, Eizellen zu entsprechen schienen. Siegenbeck van Heukelom kann sich mit der Deutung dieser Gebilde als Follikel nicht einverstanden erklären, ohne hierfür einen besonderen Grund anzugeben; auch meint er, daß man bei einer 12jährigen Person eine übergroße Zahl von Primitivfollikeln hätte finden müssen, was nicht der Fall war; wie wenig beweisend derartige Argumente sind, ist schon eingangs genügend erörtert. Ich möchte diese Beobachtung für ziemlich einwandsfrei halten, sie verliert nur bedauerlicherweise etwas an überzeugender Kraft durch das Alter des Präparats und durch das Fehlen histologischer Abbildungen. Es ist dies übrigens der einzige Fall, dessen Virchow Erwähnung tat, als er im Jahre 1898 gelegentlich einer Diskussion in der Berliner medizinischen Gesellschaft Veranlassung nahm, seine Stellung zum Hermaphroditismus darzulegen. Sachliche Einwände machte er gegen die Obolonskysche Mitteilung nicht, er meinte nur, nicht früher an die Richtigkeit der Beobachtung glauben zu können, als bis ein zweites Mal ein ähnlicher Befund erhoben sei.

Fall Blacker and Lawrence. Es handelt sich um den Sektionsbefund bei einem 8½ Monate alten, totgeborenen Foetus. Bei demselben fand sich ein kleines, undurchbohrtes, penisartiges Geschlechtsglied, umgeben von 2 hinten durch eine Raphe vereinigten Hautfalten; an seiner Wurzel mündet der Sinus urogenitalis, an den sich Harnröhre und Blase sowohl wie Vagina, Uterus und Tuben anschließen. Links liegt eine von den Autoren als Ovarium gedeutete, rechts als Hoden mit zipfelförmigem ovariellem Anhange aufgefaßte Keimdrüse.

Der an und für sich sehr sorgfältig beschriebene Fall ist zweimal nachuntersucht worden, von Siegenbeck van Heukelom, dem die mikroskopischen Präparate zur Verfügung standen, und von Nagel[3]. Beide sind zu dem übereinstimmenden Ergebnis gekommen, daß es sich um keinen wahren Hermaphroditismus handle, hingegen weichen sie im einzelnen, anscheinend ohne Kenntnis von einander, in ihren Resultaten ab. Nagel hält das Geschlecht für männlich, Siegenbeck van Heukelom für weiblich; und zwar erklärt dies Nagel derart, daß er die testikulären Gebilde als richtig gedeutet ansieht, in den von den Autoren für ovariell erklärten Gebilden jedoch Trugbilder sieht, indem Durchschnitte durch die Geschlechtsstränge Graafsche Follikel vortäuschten. Anders Siegenbeck van Heukelom; er ist mit den ovariell gedeuteten Partien einverstanden, hält jedoch die von den Autoren als Samenkanälchen angesprochenen Gebilde nur für die aus der Urniere hervorgegangenen Markstränge. Hierbei muß man aber berücksichtigen, daß die sogenannte Vermittlungstheorie, nach welcher die Tubuli seminiferi vom Keimepithel, dagegen die Tubuli recti und das Rete testis von der Urniere abstammen, noch keineswegs allgemein anerkannt ist, daß es vielmehr noch zahlreiche Anhänger der alten Anschauung gibt, daß auch die Tubuli seminiferi aus den „Geschlechtssträngen der Urniere“ hervorgehen, und nur die spärlichen Ursamenzellen in ihnen vom Keimepithel stammen. Für alle diese ist natürlich durch das Argument Siegenbeck van Heukeloms die Deutung von Blacker und Lawrence nur wenig erschüttert.

Dieser Fall zeigt in anschaulichster Weise, wie überall die Tendenz vorherrscht, jede Beobachtung von wahrem Hermaphroditismus als mißdeutet zu entlarven, und wie schwierig unter Umständen die Beurteilung derartiger Gebilde sein kann. Faßt man die Resultate der drei die gleichen Präparate behandelnden Arbeiten zusammen, so will es scheinen, als ob es sich um einen jener Fälle handelt, die Virchow als Individuen neutrius generis, als Menschen mit nicht charakteristisch entwickelten Keimdrüsen bezeichnet. Nichts destoweniger möchte ich annehmen, daß wenn wirklich einmal erst durch eine einwandsfreie Beobachtung die Existenz des glandulären Hermaphrodi-

tismus festgestellt ist und man an derartige Mitteilungen nicht mehr von vornherein mit der Überzeugung herantritt, daß sich für dieselben doch noch eine andere Erklärung werde finden lassen, Beobachtungen wie die beiden zuletzt erwähnten von Blacker und Lawrence und von Obolonsky durchaus Anerkennung finden werden.

Dieser letzte entscheidungsvolle Schritt vorwärts ist bis zu einem gewissen Grade mit der Publikation von Salén erfolgt. Da dieselbe bisher noch keine Berücksichtigung in der Literatur erfahren hat und sie nur aus der sehr knapp gehaltenen Beschreibung des Falls besteht, soll dieselbe fast wörtlich hier wiedergegeben werden.

Fall Salén: Auguste P., 43 Jahre alt, unverheiratet. Menses seit dem 17. Jahre; passive Coitusversuche schmerzhaft, keine aktiven.

Weiblicher Habitus. Clitoris penisähnlich, beinahe 5 cm lang mit haselnußgroßer Glans. Labia maiora und minora normal entwickelt. In das Vestibulum münden Urethra und Vagina, letztere als feiner Gang 8 cm weit sondierbar. Laparotomie: Exstirpation eines cystischen, mannskopfgroßen, kurzgestielten Myoms. Kastration.

Links findet sich ein ziemlich kleines, höckriges Ovarium mit Graafschen Follikeln und Eiern.

Rechts ist eine Zwitterdrüse vorhanden; deren Ovarialteil ist grobhöckrig von gelber Farbe und Konsistenz; mikroskopisch sind Graafsche Follikel und typische Eizellen in spindelzellreichem Stroma nachweisbar. Der Hodenteil ist eben, von ziemlich reicher Konsistenz und von weißglänzender Tunica albuginea umhüllt. Das Parenchym ist locker, braungrau mit weißen Bindegewebssepten.

Mikroskopischer Befund: Tubuli seminiferi in lockerem, von größeren und kleineren Anhäufungen fett- und pigmentreicher Zwischenzellen durchsetztem Bindegewebsstroma. Tubuli stark geschlängelt, von beinahe gleicher Weite. Membranae propriae größtenteils verdickt, sehr reich an konzentrisch angeordneten elastischen Fasern. Das Epithel besteht aus Follikelzellen und Sertolischen Zellen, nirgends Spermatogonien oder andere Samenzellen. Die Struktur zeigt auffallende Ähnlichkeit mit der des ektopischen Hodens nach der Pubertät.

Der einzige Einwand, den man gegen diese Mitteilung machen kann und muß, ist der, daß eine einfache objektive Beschreibung fehlt und wir die Präparate sogleich in der Auffassung des Autors kennen lernen, zumal auch Abbildungen nicht beigefügt sind. Dieses Bedenken wird jedoch dadurch bis zu einem gewissen Grade gegenstandslos, daß der Fall in der

Pathologischen Gesellschaft vorgetragen wurde, und nach dem Verhandlungsbericht niemand gegen denselben Einspruch erhob. Wir selbst, die wir Gelegenheit hatten, in vollkommen einwandsfreier Weise, das Vorkommen des wahren Hermaphroditismus beim Menschen nachzuweisen, sind natürlich geneigt, die Beobachtung Saléns als sichergestellt hinzunehmen, immerhin müssen auch wir zugeben, daß der Fall Salén in der Form, wie er bisher in der Literatur niedergelegt ist, nicht dazu angetan sein kann, den Zweifler zu entwaffnen, da er sich der eigenen Kritik vollkommen entzieht. Der Fall selbst bedarf wohl keines Kommentars, der einzige Punkt, auf den vielleicht noch etwas näher eingegangen werden müßte, wäre das Verhalten der Zwitterdrüse, in der sich anscheinend Ovarial- und Hodensubstanz zu einem Gebilde vereinigt haben; doch da die gleichen Verhältnisse auch bei unserer Beobachtung vorlagen, sollen sie erst an dieser Stelle erörtert werden.

In unserem Falle[1]) handelte es sich um ein 20jähriges, aus Rußland gebürtiges Individuum, in dessen Familie weitere Fälle von Mißbildungen nicht bekannt sind, insbesondere sollen seine Eltern und seine vier Schwestern durchaus normal entwickelt sein. Unser Patient wuchs als Knabe auf und es entwickelte sich bei ihm ein ausgesprochenes Mannesbewußtsein und der sehnliche Wunsch, auch seinen Körper so umgestaltet zu sehen, daß jeder ihn als Mann anerkennen müsse. Schon frühzeitig nämlich stellte sich starke Entwicklung der Brüste ein, und zwar von vornherein unsymmetrisch, indem die linke stärker wuchs als die rechte. Seit etwa 3 Jahren schwellen dieselben bisweilen vorübergehend an; etwa zur selben Zeit traten auch Erscheinungen seitens der Genitalien auf, die später jedoch mit denen der Brüste keine zeitlichen Beziehungen mehr verrieten. Es stellen sich nämlich allmonatlich, meist in ganz regelmäßigen, vierwöchentlichen Intervallen, unter geringen Schmerzen im Kreuz mehrtägige unbedeutende Blutungen aus dem Genitale ein. Andererseits tritt seit einigen Jahren dann und wann, meist

[1]) Der Fall ist von Herrn Geheimrat Garrè im Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg i. Pr. in der Sitzung vom 24. November 1902 kurz mitgeteilt worden. Ref. Deutsche med. Woch. 1903, No. 5.

unter geschlechtlicher Erregung, deren Mittelpunkt stets ein weibliches Wesen ist, und unter Erektion des Geschlechtsgliedes Abgang von weißlich schleimiger Flüssigkeit auf.

Es handelt sich um eine mittelgroße (158 cm), gut proportoniert gebaute Person in gutem Ernährungszustande. Formen fast durchweg gut abgerundet, Muskelkonturen heben sich nur wenig ab. Kopfhaar blond, kurz geschnitten, Gesichtsfarbe rosig, Gesicht frei von Behaarung bis auf ganz geringen Bartanflug auf der Oberlippe. Die Kopfform ist im wesentlichen rund, die Tubera maxillaria etwas vorspringend, Nase und Mund klein, Kinn ziemlich breit, desgleichen die mediären oberen Schneidezähne ziemlich breit.

Höhe des Gesichts	20,5	cm
„ der Stirn	5,0	„
Diameter mento-occipit.	25,0	„
„ fronto-occipit.	17,0	„
„ biparietale	19,0	„

Der Hals ist lang und besonders zu den Schultern zu ziemlich stark abgesetzt, der Kehlkopf wenig prominent. Die Schlüsselbeine sind ziemlich lang und vorspringend, die Arme verhältnismäßig lang, dabei beiderseits deutlicher Cubitus valgus.

Der Brustkorb verbreitert sich nach unten etwas, überragt jedoch mit seinem basalen Umfang von 67 cm den Beckenumfang nicht. Brüste beiderseits stark, aber ungleichmäßig ausgebildet, die Basis ist bei beiden ungefähr gleich groß, die Höhe rechts etwa 3½, links 5¼ cm, die Brüste sind kuglig, besonders links leicht hängend, die Konsistenz im ganzen weich mit derbem, grobkörnigem Drüsengewebe; die Warzen sind tief eingezogen, der Warzenhof rosig, nicht pigmentiert.

Unterleib und Brust sind ungefähr gleich lang. Der Bauch ist leicht gewölbt, der Nabel tief eingezogen, steht 16 cm über der Symphyse. Der Bauch ist unbehaart bis zu der horizontal abschneidenden Schamhaargrenze etwas oberhalb der Schambeinrandes.

Das Becken ist breit und flach:

Diameter spinarum	29,0	cm
„ cristarum	34,0	„
Conjugata externa	17,5	„
Abstand der Trochanteren	35,0	„

Der Schambeinwinkel ist gestreckt. Sehr deutlich ausgeprägte Michaelissche Raute, dieselbe ist leicht konvex, die Kreuzbeingrübchen haben einen Abstand von 9,5 cm. Die Halbierungslinie des Körpers liegt etwas oberhalb des Schambeins.

Das Genitale zeigt folgenden Befund: An der Symphyse ist ein cylindrischer, penisartiger Körper angeheftet von 4 cm Länge und 6,5 cm Umfang, derselbe hat eine deutlich abgesetzte kegelförmige, etwa haselnußgroße

Glans, dieselbe ist nicht perforiert. Derselbe ist überzogen von faltiger, locker verschiebbarer Haut, die unterhalb der Eichel angeheftet als Duplikatur schürzenartig über dieselbe herüberfällt, jedoch an der Unterseite gespalten ist. Hier zieht von der Spitze der Glans bis zur Basis herab eine Längsnarbe mit deutlich sichtbaren Stichkanälen. Nach unten setzen sich an dies Gebilde zwei wulstige, stark behaarte Hautwülste an, die hinten durch eine breite Kommissur vereinigt sind; man fühlt in ihnen grobkörniges Fett, jedoch keinen besonderen Inhalt; sie haben eine Länge von 5,0 cm und beide zusammen eine Breite von 3,5 cm. Spreizt man die Wülste auseinander, so sieht man zwischen ihnen etwa im Niveau der Körperoberfläche einen schmalen, spindelförmigen, unbehaarten Hautbezirk, in dessen Mitte ein 1½ cm langer, aus niedrigen, rosigen Hautläppchen zusammengesetzter, sagittal gelegener Kamm vorspringt; derselbe läßt sich zu einem Ringe entfalten und zeigt dann in seiner Mitte eine dem normalen Orificium externum urethrae an Größe entsprechende, schlitzförmige Öffnung. Von derselben gelangt man nach etwa 4 cm langer Strecke mit geradem Katheter in die Blase.

Vor der Öffnung des rechten Leistenkanals fühlt man einen über kirschgroßen, etwas länglichen Körper mit glatter Oberfläche und von solider, mittelfester Konsistenz, der sich in den Kanal reponieren läßt, um sogleich wieder von selbst herauszutreten.

Die Untersuchung per rectum in Äthernakose ergibt folgenden Befund: Man fühlt deutlich quer verlaufend den scharfen Rand der Douglasfalte. Linkerseits fühlt man ziemlich genau an derselben beginnend einen bleistiftdicken, längligen, walzenförmigen Körper, der nach oben etwas dicker wird und sich nach unten verschmälert, im ganzen etwa 4 cm lang ist. Derselbe ist verschieblich, er kann leicht bis ans Becken und andrerseits bis zur Mittellinie dislokiert werden; nach unten läuft er in einen Strang aus, der aber nur zu fühlen ist, wenn man den Körper scharf nach oben drängt. Dieser Strang scheint seitlich in die Urethra zu münden.

Über diesem walzenförmigem Körper findet man ein zweites, flaches, etwa kastaniengroßes Gebilde, das von oben nach unten verschoben werden kann und sich auch etwa 4—6 cm von der Beckenwand näher zur Mittellinie abdrängen läßt. Die Oberfläche dieses zweiten Körpers ist leicht höckrig, seine Konsistenz entspricht etwa der eines Ovariums, bezw. Hodens. Zwischen beiden Gebilden scheint nahe dem oberen Pole eine dicke, strangförmige, peitschenschnurartig verlaufende Verbindung von etwa 2 cm Länge zu bestehen.

In der Mitte ist nichts, was etwa einem Uterus entsprechen könnte, zu fühlen. Die Blase ist gut abtastbar.

Auf der rechten Seite fühlt man ebenfalls deutlich die Douglasfalte, weitere Gebilde sind jedoch nicht feststellbar.

Die endoskopische Untersuchung der Urethra ergibt eine kurze Strecke hinter der äußeren Öffnung mehrere kleine, karunkelähnliche in das Lumen

hineinragende Fältchen. Eine Einmündung eines Kanals ist weder sichtbar, noch auch durch die Sonde feststellbar, da diese sich immer in Falten verfängt.

Etwas vor dem Genitale liegender weißlicher Schleim wurde mikroskopisch untersucht, in demselben jedoch nur Plattenepithelien und etwas Zelldetritus nachgewiesen. Die anamnestisch angegebenen, unter sexueller Erregung auftretende Schleimabsonderungen sind während der Beobachtungszeit bei uns, Patient war auf einer Männerabteilung interniert, nicht wiedergekehrt.

Bei der Aufnahme waren auf der Wäsche einige frischere, ziemlich helle Blutflecken vorhanden; doch mußte berücksichtigt werden, daß in den Tagen zuvor außerhalb wiederholte Untersuchungen vorgenommen waren. In der vierten Woche des Klinikaufenthalts stellte sich dann wiederum eine eintägige geringe Blutung aus dem Genitale unter leichten Kreuzschmerzen ein.

Dieses war das Material, das uns auf Grund wiederholter Untersuchungen und einer einen Monat währenden Beobachtung zur Verfügung stand, um über das Geschlecht der bei uns Rat suchenden Person zu entscheiden. Daß dieselbe ausgesprochenes Mannesbewußtsein hatte, konnte uns kaum einen Anhalt bieten, denn derartige Empfindungen sind im wesentlichen nur Erziehungsprodukte und Irrtümer dabei, wie schon zahlreiche Beobachtungen bei Pseudohermaphroditen gelehrt haben, recht häufig. Ja selbst in der Ausbildung der grobanatomischen sekundären Geschlechtscharaktere läßt sich die Natur bis zu einem gewißen Grade durch Lebensgewohnheit und Art der Beschäftigung beeinflußen, nichtsdestoweniger sind doch meist einige für das eine oder andere Geschlecht bezeichnende Körperbildungen feststellbar, die zwar absolut ohne Beweiskraft, unter Umständen doch nützliche Fingerzeige bieten können. Betrachtete man in unserem Falle den bis auf das Genitale entblößten Körper, so machte die verhältnismäßig kleine, bis zu einem gewißen Grade gracile und doch wohl abgerundete Figur einen mehr weiblichen Eindruck. Bei näherem Eingehen jedoch auf die einzelnen, als charakteristisch geltenden Unterscheidungsmerkmale zeigten sich beide Typen mit einander innig vermischt, wenn auch das weibliche Element in ihnen bis zu einem gewissen Grade vorherrschte. Die runde Kopfform, die zarte Gesichtshaut, ihre Art der Behaarung, die Kleinheit von Nase und Mund, das verhältnismäßig breite Kinn,

die stark entwickelten mittleren Schneidezähne erinnern trotz der vorspringenden Tubera maxillaria an einen Frauenkopf, diesen Eindruck vervollständigen noch der lange Hals und der wenig prominente Kehlkopf. Andererseits imponieren Schulter und Brust trotz der gut entwickelten Mammae durchaus als männlich, der scharf gegen den Rumpf abgesetzte Hals, die vorspringenden Schlüsselbeine, der nach unten hin sich erweiternde Thorax. Da Brust und Bauch ungefähr gleich lang sind, ist ihr Verhältnis uncharakteristisch. Bauch und Becken hingegen sind typisch weiblich, der stark gerundete Unterleib, der sehr vertiefte, weit über der Schamgegend stehende Nabel, die Breite des Beckens, die flachen Darmbeinschaufeln, der gestreckte Schambeinwinkel, die Breite des Kreuzbeins. Charakteristisch ist auch der weite Abstand der Trochanteren. Während die Beine, die noch nicht einmal die Hälfte der Körpergröße darstellen, zu einer weiblichen Figur passen, erscheinen die Arme trotz des Cubitus valgus durch ihre Länge als männlich.

Die gleiche Verquickung beider Geschlechtsckaraktere bietet auch der Genitalbefund, allerdings scheint hier der männliche Typus zu überwiegen. Sehr bezeichnend für ihn ist schon die Art der Behaarung mit der oberen scharf abschneidenden horizontalen Begrenzung. Ferner gleicht das Geschlechtsglied infolge seiner absoluten Größe und seines Verhältnisses zu den als Scrotalhälften, beziehungsweise große Labien aufzufassenden Wülsten, die es weit überragt, mehr einem Penis als einer hypertrophischen Clitoris, zumal ihm die für letztere charakteristische Krümmung nach unten fehlt, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß es bereits einmal Gegenstand eines operativen Eingriffs war. Andererseits können die zwischen den Hautwülsten gelegenen kleineren unbehaarten Fältchen als Andeutung von kleinen Schamlippen aufgefaßt werden. Wichtiger ist die Deutung der von ihnen eingeschlossenen Öffnung, d. h. ob es sich nur um das Orificium externum urethrae oder um die Mündung des Canalis urogenitalis handelt. Für letztere Auffassung spricht, daß bei der endoskopischen Untersuchung des Ganges kleine, in das Lumen vorspringende Fältchen gesehen wurden, welche die Deutung als Hymenalkarunkeln nahe legen. Diese Vermutung findet noch eine Unterstützung durch den

rectalen Untersuchungsbefund, indem der von dem walzenförmigen Körper abgehende Strang seitlich in die Urethralwand überzugehen scheint und damit die Auffassung als Vagina zuließe. Allerdings darf man auf derartige Palpationsbefunde hin nicht gar allzu weit gehende Folgerungen machen, wie z. B. Herr Ramage, der bei einem jungen Mädchen die Ovarien nicht palpieren konnte und daraufhin den Fall als kongenitalen Defekt der Eierstöcke publizierte. Was die Beurteilung der Keimdrüsen selbst betrifft, und als solche wurde der eine der links im Becken gefühlten Körper, sowie das vor dem rechten Leistenkanal gelegene Gebilde angesprochen, so wiesen dieselben weder an Größe, noch an Gestalt ein für Hoden oder Ovarium entscheidendes Merkmal auf.

Die einzige Möglichkeit, auf Grund einfacher Untersuchungen und der Beobachtung eine sichere Diagnose zu stellen, hätte nur unter einer Bedingung und dann auch noch nicht erschöpfend in Erfüllung gehen können, wenn nämlich der Nachweis von Spermatozoen gelungen wäre. Damit wäre das Vorhandensein von Hoden sichergestellt, die gleichzeitige Anwesenheit von Ovarien jedoch nicht ausgeschlossen; und bei der innigen Vermischung der sekundären Charaktere beider Geschlechter stieß uns immer wieder die Vermutung auf, ob es sich nicht um einen der seltenen Fälle von wahrem Hermaphroditismus handle. Unzweifelhafte klinische Äußerungen seitens der Eierstöcke können nur in einer Gravidität bestehen, und der Eintritt einer solchen war bei der mangelhaften Ausbildung der Geschlechtsgänge ausgeschlossen. Die anscheinend periodischen Blutungen sind völlig ohne Beweiskraft, da derartige Beobachtungen schon wiederholt nicht nur bei tubulärem Hermaphroditismus, sondern auch bei einfacher Hypospadie verzeichnet sind. So blieb uns nicht nur jede sichere Entscheidung verschlossen, sondern wir hatten noch nicht einmal die Möglichkeit, uns mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für das eine oder andere Geschlecht auszusprechen.

Da wir den vor dem rechten Leistenkanal gelegenen Körper als Keimdrüse ansprachen, konnte eine Probeincision, die uns eine ziemlich sichere Klärung des Falles versprach, nur einen verhältnismäßig kleinen Eingriff darstellen, und wir erhielten die Einwilligung bereitwilligst, allerdings zunächst mit der Bedingung,

in derselben Sitzung auch die Brüste zu amputieren, jedoch, nachdem dies unsererseits abgelehnt war, auch ohne jegliche Einschränkung.

In Äthernarkose wurde durch einen etwa 5—6 cm langen, senkrecht geführten Hautschnitt die etwa walnußgroße Bruchgeschwulst freigelegt. Nach Eröffnung des dünnwandigen Bruchsacks und Abfluß einer geringen Menge klarer Peritonaealflüssigkeit präsentiert sich der schon gefühlte, etwas über kirschgroße, eiförmige Körper, die Konsistenz desselben entspricht etwa der eines normalen Hodens, die Oberfläche ist glatt, spiegelnd, von hellgelb-bräunlichem Kolorit, nur an einer Stelle von einem schmalen, weißen, narbenartigen Streifen unterbrochen; an dem einen Pole setzt sich ohne erkennbare Organgrenze ein etwa erbsengroßer, mehr weißer und derberer Knoten an. Von diesem Körper setzt sich ein breiter ligamentöser Stiel in die Bauchhöhle fort; durch leichten Zug an demselben werden weitere Gebilde vor die Wunde luxiert: zunächst ein in seiner ganzen Konfiguration einer Tube entsprechender Körper von etwa zwei Streichholzdicke und 7 cm Länge, der an dem einen Ende mit leicht aufgeworfenem, kurze, plumpe Fimbrien tragenden Ostium mündet; zum anderen Ende hin schwillt derselbe zunächst etwas an, um sich dann ohne scharfe Grenze in einer dünnen Peritonaealplatte zu verlieren, die sich fledermausflügelartig im ganzen Verlaufe der Tube an deren unterer Kante ansetzt. In dieser wohl als Ligamentum latum aufzufassenden Peritonaealduplikatur liegt fast unmittelbar unter dem distalen Ende der Tube, und etwa $\frac{1}{3}$ so lang wie diese, ein flacher, fast bleistiftdicker Körper, der mit runder Kuppe etwa $\frac{1}{2}$ cm weit die frei Kante des Ligaments überragt und aus einem Gewirr sich verflechtender, verschieden dicker, graugelblicher Stränge zusammengesetzt erscheint; derselbe wird als Parovarium gedeutet. Aus der Fläche des Ligaments tritt ein breiter Stiel heraus, der sich an den zuerst beschriebenen eiförmigen Körper ansetzt; zwischen diesem wohl als Keimdrüse aufzufassenden Organe und der Tube macht das Peritonaeum eine tiefe Tasche. Von der Keimdrüse aus führt ein bandartiges Ligament in die Bauchhöhle hinein, in dem außer Gefäßen ein dünner, etwas derberer Strang verläuft, der als Vas deferens angesprochen wird, neben diesem liegt etwa

1 cm von der Keimdrüse entfernt subperitonaeal ein länglicher, etwa halberbsengroßer, unregelmäßig gestalteter, höckriger, gelblich-weißer Körper.

Als sicher funktionsuntauglich wird Tube und Parvoarium abgetragen; aus der Keimdrüse werden aus beiden Teilen zwecks mikroskopischer Untersuchung zwei kleine Keile exstirpiert und die Defekte sofort durch Knopfnähte geschlossen; dabei erscheint der kleinere Knoten auf dem Schnitt derb, grauweiß, streifig, der größere erheblich weicher, gelblich, zart gekörnt. Von dem neben dem Vas deferens gelegenen Körper wird gleichfalls ein kleines Stück abgetragen.

Hiernach wird der Bruchsackhals locker, krausenartig um den Stiel der vor der Leistenkanalöffnung bleibenden Keimdrüse durch Naht gefaltet, der Bruchsack zum Teil excidiert, der Rest durch 3 Knopfnähte über der Keimdrüse als Tunica vaginalis vereinigt. Schluß der Incision durch Knopfnähte.

Die Heilung erfolgte reaktionslos.

Das Material wurde in Formalin fixiert, in Alkohol von steigender Konzentration gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zur Färbung wurde Hämatoxylin zum Teil mit Eosingegenfärbung angewendet, soweit nicht zur Darstellung der elastischen Fasern, Spermatozoen u. s. w. spezifische Färbungen erforderlich waren. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgende Befunde[1]):

I. Keimdrüse, excidierte Partie aus dem kleineren, weißlichen Knoten. (Taf. I, Fig. 1 und 2.) Als Kapsel imponiert eine derbe fibröse Gewebsschicht, aus etwa 10 bis 12 Lagen spindelförmiger Zellen gebildet, die meist der Oberfläche parallel liegen, stellenweise jedoch auch ziemlich regellos angeordnet sind. Die Oberfläche ist im wesentlichen glatt, nur bisweilen mit knöpfchenartigen Vorbuckelungen versehen. An einzelnen Stellen ist sie auf kurze Strecken von einem einschichtigen kubischen Zellbelag überzogen. Unter diesen Hüllen liegt ein kernreicheres Gewebe aus spindelförmigen Bindegewebszellen zusammengesetzt, die, zu Bündeln gruppiert, sich meist derart durchflechten, daß sie kleine kuglige Gebilde umschließen. In diesen unterscheidet man eine

[1]) Die mikroskopischen Präparate sind von Herrn Prof. Winter, Herrn Prof. Zander und Herrn Privatdozenten Dr. M. Askanazy gesehen worden, und stimmen diese Herren unseren Deutungen vollkommen bei.

aus einer einfachen Lage niedrigen Epithels mit stark tingierbaren Kernen zusammengesetzte Randschicht und innig von ihr umschlossen eine helle, kuglige Zelle mit bläschenförmigem, leicht elliptischem, hellem, granuliertem Kern und stark tingierbarem Kernkörperchen. An einzelnen tangential getroffenen Kugeln sieht man sehr schön das Mosaik des umhüllenden Epithels. Diese zweifellos als Primordialfollikel anzusprechenden Gebilde liegen bald dichter aneinander, bald durch reichlichere Stromamassen von einander getrennt. Höhere Entwicklungsstadien der Follikel sind auf unseren Schnitten nicht nachweisbar, jedoch ist hiermit ihr Vorhandensein nicht ausgeschlossen, da der excidierte Teil nur eine Tiefe von etwa 3 mm besitzt. Allerdings sind in den centralen Randpartien unserer Schnitte bereits größere Gefäßdurchschnitte vorhanden, und daselbst ist ein fast völliges Aufhören der Follikel zu konstatieren, so daß hier bereits die Markschicht erreicht zu sein scheint. In dieser Zone sind einige an Corpora albicantia erinnernde Gebilde vorhanden, jedoch soll hierauf kein besonderes Gewicht gelegt werden, da, wie erwähnt, Zwischenstadien der Follikelreifung nicht nachweisbar sind. Die Diagnose, daß unsere Präparate einem Ovarium entstammen, ist volkommen gesichert durch das zum Teil erhaltene Keimepithel, die stark ausgebildete Albuginea und die Parenchymschicht mit dem typischen Stroma und den gut entwickelten Primordialfollikeln, bei denen eine irrtümliche Deutung ausgeschlossen erscheint.

II. Keimdrüse, Excision aus dem weicheren, gelblichen Hauptteil. (Taf. I, Fig. 3 und 4.) Kapselteile sind nur auf wenigen Schnitten und in geringer Ausdehnung getroffen, dieselben bestehen aus derbem Bindegewebe, das zum Centrum hin etwas lockerer wird. In der Hauptsache setzt sich das Präparat aus Durchschnitten von Kanälen zusammen, die in ein außerordentlich charakteristisches Stroma eingelagert sind; dasselbe, an verschiedenen Stellen von sehr wechselnder Reichlichkeit, bald nur als dünne Schicht einige Kanäle trennend, bald breitere Flächen bis zur Ausdehnung von 2—3 Kanaldurchschnitten einnehmend, besteht aus einem lockeren, sehr zarten Bindegewebe mit spärlichen kleinen Kernen. In ihm verlaufen eine auffallend große Zahl kapillarer und etwas größerer Blutgefäße. Außerdem

sind in dasselbe eingelagert, ausnahmsweise einzeln, meist in kleinen Häufchen und Zügen, epithelähnliche größere Zellen mit hellem, leicht granuliertem Protoplasma und runden, gut tingierbaren Kernen. Vereinzelt sind in ihrem Protoplasma nadelförmige Körperchen mit zum Teil rhombischem Querschnitt nachweisbar. Die Durchschnitte der Kanälchen bieten ein in mehreren Beziehungen wechselndes Bild, sie sind teils kreisförmig, ausnahmsweise länglich gestreckt, derart, daß der Längsdurchmesser etwa 2—3mal den queren übertrifft, meist haben sie jedoch eine nierenförmige, seltener eine S-förmige Gestalt angenommen. Die queren Durchmesser der Kanäle sind annähernd gleich groß, die Dicke der Wandungen und ihre Zusammensetzung jedoch wesentlich verschieden. Bei einem Teil besteht die Wand aus einer mehrfachen Lage concentrisch angeordneter, platter Bindegewebszellen, denen eine zarte homogene Membran aufsitzt. Zwischen den Zellen ist durch die Weigertsche Färbung ein zartes Netz elastischer Fasern darstellbar. Bei den meisten Kanälen jedoch wird die Wandung von einem verschieden dicken hyalinen Mantel gebildet, der die Bindegewebslagen bis auf geringe Reste bezw. völlig substituiert; mit dem Schwunde der Bindegewebszellen geht der Verlust der elastischen Fasern Hand in Hand. Die Verdickung der Wand geschieht auf Kosten des Lumens, das stellenweise fast völlig erdrückt ist, zumal die derart hochgradig veränderten Kanälchen zugleich eine geringe Verschmälerung zeigen. Des auskleidende Epithel ist mehrschichtig, vielfach das ganze Lumen erfüllend; die Zellen liegen eng aneinander geschmiegt, Zellkonturen sind nicht deutlich sichtbar. Das feingranulierte Protoplasma erscheint stellenweise netzartig durchbrochen, mit runden bezw. elliptischen Vakuolen. Die Kerne sind kurzelliptisch, gut tingierbar, nur vereinzelt fallen etwas größere, runde, blaßere Kerne auf. In einzelnen Kanälchen ist scheinbar ein Teil des Epithels ausgefallen, und gerade in diesen zeigt sich stellenweise eine eigenartige Anordnung der Zellen, indem sich dieselben mit strahligen Protoplasmaausläufern zu teils pyramidenförmigen, teils baumartigen Gruppierungen vereinigen. Im Lumen einzelner Kanälchen liegen streifige, koagulierte Massen mit meist noch gut tingierbaren Kerneinschlüssen.

Das ganze Bild entspricht einer Hodenpartie im Ruhestadium

zugleich mit schweren degenerativen Veränderungen. Charakteristisch ist das entschieden vermehrte Stroma mit den sogenannten Zwischenzellen und den Reinkeschen Krystalloiden in ihnen; daß in ihnen Pigment nicht nachweisbar ist, überrascht nicht, denn, wie Lubarsch nachgewiesen hat, fehlt es fast regelmäßig bei Anwesenheit von Krystalloiden. Typisch ist ferner die Form der Kanaldurchschnitte und die Zusammensetzung der Wandungen aus concentrischen Bindegewebslagen mit zartem, elastischem Fasernetz, auf das zuerst Benda hingewiesen hat, sowie die Art der Degeneration derselben. Das Epithel, dem alle Zeichen der Spermatogenese fehlen, ist dennoch schon durch seine Anordnung als Hodenparenchym charakterisiert. Unsere Bilder gleichen vollkommen den von Félizet und Branca für Leistenhoden Erwachsener aufgestellten Typen a und b, den „cellules de Sertoli à protoplasma commun“ und der „formation columnaires ou coniques implantées perpendiculairement ou obliquement sur la paroi propre“. Ruhestadium und Degeneration sind die beiden einzigen sicheren Schlüsse, die das Präparat gestattet; dafür, ob es sich um ein Ruhestadium vor Einsetzen der Spermatogenese oder nach bereits vollendeter Reifung handelt, bestehen keine Anhaltspunkte, nach den allgemeinen Erfahrungen über retinierte Testes ist die erste Vermutung wohl die wahrscheinlichere. Aus dem Befunde dieser kleinen excidierten Partie ist man jedoch nicht berechtigt, einen Rückschluß auf das Verhalten des ganzen Hodens zu tun, denn gerade beim Leistenhoden zeigen, wie die eingehenden Untersuchungen Finottis gelehrt haben, niemals alle Samenkanälchen die gleiche Entwicklungsphase, und vorgeschrittene degenerative Veränderungen sind wiederholt neben progressiven Entwicklungsprozessen in derselben Drüse gesehen worden. Innerhalb der einzelnen Drüsenläppchen besteht allerdings meist eine gewisse Übereinstimmung, und zwar sind die dem Rete testis entfernter gelegenen Partien in der Regel einerseits am meisten in der Entwicklung zurückgeblieben, andererseits erleiden sie am frühzeitigsten regressive Veränderungen. Auch in unserem Falle entstammt das zur Untersuchung entnommene Stück der dem Hilus entgegengesetzt gelegenen Convexität der Drüse, so daß wir in unseren Befunden einen sicheren Beweis für die Funktionslosigkeit des Hodens nicht sehen können.

III. Der unter der Tube subperitonaeal gelegene Körper läßt sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung als Parovarium rekognoszieren. (Taf. I, Fig. 5.) Das Präparat zeigt eine Zahl von runden bezw. ovalen Schlauchdurchschnitten mit ziemlich weitem Lumen; jeder Kanal hat einen Mantel von etwa 8 bis 12 Lagen circulär angeordneter glatter Muskelfasern. Die Auskleidung besteht aus einschichtigem Cylinderepithel mit durchweg gut erhaltenem Flimmerbesatz. Im Lumen liegen einige abgestoßene Zellen in amorph koagulierte Massen eingeschlossen. Die Kanäle trennt lockeres, gefäßreiches Bindegewebe, meist in dünner Schicht, nur ausnahmsweise etwa die doppelte Wanddicke der Kanälchen erreichend.

Um das makroskopische Präparat nicht zu zerstören wurde aus der Tube nur ein kleines Wandstück zur Untersuchung excidiert, und das histologische Präparat bestätigte die ohnehin kaum zweifelhafte Diagnose.

IV. Excidierte Partie aus dem neben dem Vas deferens gelegenen höckrigen Körperchen. (Taf. I, Fig. 6.) Die bindegewebige Umhüllung des Organs ist nur auf kurze Strecke erhalten, in ihr verlaufen eine Reihe größerer Gefäße. Von der Kapsel strahlen zarte, gleichfalls sehr gefäßreiche Septen zwischen die das Organ zusammensetzenden Schläuche ein. Letztere präsentieren sich als rundliche, ei- bis nierenförmige Kanaldurchschnitte; das auskleidende Epithel ist von wechselndem Charakter, meist einschichtig flach bis kubisch, dann wieder mehr cylindrisch, zum Teil mit Andeutung von Flimmerbesatz, stellenweise mehrschichtig werdend und dann zapfenförmig ins Lumen vorspringend, so daß dieses eine unregelmäßige, sternförmige Gestalt erhält. Die Wandung der Kanäle wird durch mächtige Lagen concentrisch angeordneter, glatter Muskelfasern gebildet; zwischen den einzelnen Schläuchen sind stellenweise auch Schichten glatter Muskulatur quer getroffen, und es fällt besonders hier die Größe der Zellen auf. Im Lumen der Kanäle liegen amorph koagulierte Massen mit abgestoßenen, meist noch gut tingierbaren Epithelien; Spermatozoen sind auch durch spezifische Färbungen unter ihnen nicht nachweisbar.

Schon das charakteristische Bild des wechselnden Epithels läßt mit Sicherheit das Präparat als Epididymis diagnostizieren,

und zwar entspricht das reichliche Vorhandensein der glatten Muskulatur einem noch puerilen Entwicklungsstadium.

Die eigenartigen Lageverhältnisse von Hoden, Nebenhoden und Vas deferens in unserem Falle sind ohne weiteres verständlich, wenn man berücksichtigt, daß es sich um einen Leistenhoden handelt, denn bei diesen ist der Samenstrang in der Regel zu einer bandartigen Membran entfaltet, und Hoden und Nebenhoden, nur durch eine Peritonaealduplikatur verbunden, liegen vielfach noch wesentlich weiter auseinander, als wir es konstatieren konnten.

Die histologische Untersuchung unseres Falles hat mithin mit Sicherheit ergeben, daß Keimdrüsengewebe beiderlei Geschlechts hochgradig differenziert, wenn auch nicht zweifellos funktionierend, in einem und demselben Individuum vereinigt sind. Und zwar scheinen sie nebeneinander gelagert zu einem Organ verbunden zu sein, so daß die Vorstellung, daß ein Keimepithellager beiden zum Ursprung gedient habe, keine Schwierigkeiten bietet. Daß gleichzeitig Wolffscher und Müllerscher Gang zu Vas deferens und Tube ausgebildet sind, ist verhältnismäßig bedeutungslos, hingegen ist das gleichzeitige Vorhandensein von Epididymis und Epoophoron von einem gewissen phylogenetischen Interesse. Beide betrachtet man als in modifizierter Form erhalten gebliebene Wolffsche Kanälchen aus dem vordersten Abschnitte der Urogenitalleiste. Daß nun in unserem Falle die beiden weit von einander entfernt gelegenen Organe, die gewissermaßen die Keimdrüse als Scheidewand zwischen sich hatten, derselben Urniere entstammen sollen, ist schwer verständlich. Ich halte diese unsere Beobachtung für durchaus angetan, den Bendaschen Satz zu erschüttern, welcher lautet: „Nur das Nebeneinanderbestehen morphologisch gleichwertiger Organe könnte als Zweigeschlechtlichkeit bezeichnet werden. Die Möglichkeit dieses Vorkommnisses ist aber einfach a priori in Abrede zu stellen."

Ob es sich in unserem Falle um einen Hermaphroditismus verus unilateralis oder bilateralis handelt, ist, da die Geschlechtsorgane nur der einen Seite zur Untersuchung herangezogen werden konnten, nicht zu entscheiden und auch vollkommen gleichgiltig. Hingewiesen sei nur darauf, daß auch in unserem

Falle, ebenso wie bei Salén, die Doppelbildung die Gestalt einer Zwitterdrüse oder nach zoologischer Nomenklatur, die ja einen physiologischen wahren Hermaphroditismus kennt, eines Ovotestis angenommen hatte. Ob überhaupt noch andere Formen des wahren Hermaphroditismus existieren und somit eine speziellere Klassifizierung notwendig machen, werden erst spätere Beobachtungen lehren müssen. Zunächst handelt es sich darum, dem glandulären Hermaphroditismus überhaupt Bürgerrecht zu erringen, und mir will es scheinen, daß nach der Salénschen und vor allem nach unserer Beobachtung ernstere Bedenken gegen sein Vorkommen nicht mehr erhoben werden können.

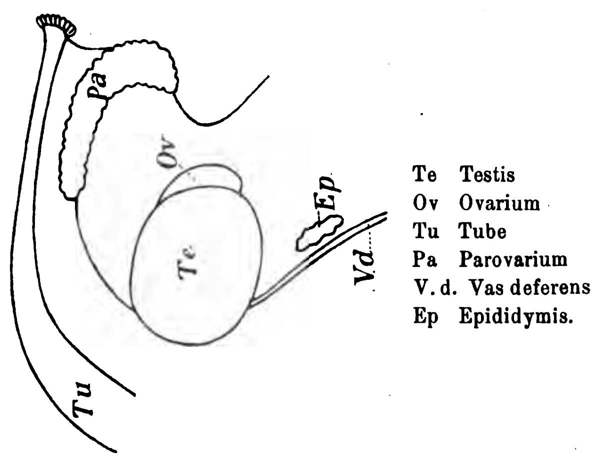
Erklärung der Abbildungen.

Taf. I.

Es ist durchweg Zeiß Ocular 2 bei Tubenlänge 170 mm benutzt und zwar als schwache Vergrößerung Objektiv AA, als starke Objektiv DD angewendet worden.)

Fig. 1. Ovarium, schwache Vergrößerung.
Fig. 2. Ovarium, starke Vergrößerung.
Fig. 3. Testis, schwache Vergrößerung.
Fig. 4. Testis, starke Vergrößerung.
Fig. 5. Parovarium, schwache Vergrößerung.
Fig. 6. Epidydimus, schwache Vergrößerung.

Taf. II.



Te Testis
Ov Ovarium
Tu Tube
Pa Parovarium
V. d. Vas deferens
Ep Epididymis.

Ansicht der äufseren Genitalien und Skizze des Operationssitus, angefertigt nach einer während der Operation aufgenommenen Photographie und unter Zugrundelegen der exstirpierten Teile.

Literatur.

Ahlfeld: Die Mißbildungen des Menschen. Leipzig 1880—1882.

Benda: Hermaphroditismus und Mißbildungen mit Verwischung des Geschlechtscharakters. Ergebnisse d. allgem. Path. (Lubarsch und Ostertag). Bd. 2, S. 627, 1895.

Benda und Perutz: Über ein noch nicht beachtetes Strukturverhältnis des menschlichen Hodens. Archiv für Anatomie. 1899. Phys. Abteilung. S. 577.

Bézançon: Étude sur l'ectopie testiculaire du jeune âge et son traitement. Thèse de Paris 1892.

Blacker and Lawrenze: A case of true unilateral hermaphroditisme with ovotestis occuring in man. Transact. of obstetrical soc. of London. Bd. 28, S. 265. 1898.

Eecles, Mc. Adam: Über den Wert des retinierten Testis. Vortrag auf der 70. Jahresversammlung der British med. association. Ref. Münch. med. Wochenschrift. 1902. S. 1553.

Egli: Beitrag zur Anatomie u. Entwicklungsgeschichte der Geschlechtsorgane. Diss. Zürich 1876.

v. Engel: Geburt bei doppelten Geschlechtsteilen und doppelter Harnblase und Harnröhre. Archiv für Gynäkologie. Bd. 29. S. 43, 1887.

Fèlizet et Branca: Recherches sur le testicule en ectopie. Journal de l'anatomie et de la physiologie norm. et path. Bd. 38, S. 329. Paris 1902.

Finotti: Zur Pathologie und Therapie des Leistenbodens. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 55, S. 120, 1897.

Follin: Études anatomiques et pathologiques sur les anomalies de position et les atrophies du testicule. Archives générales de médicine. T. XXVI, S. 257, 1851.

Heppner: Über den wahren Hermaphroditismus beim Menschen. Archiv für Anat., Physiol. u. wissenschaftliche Medizin (Reichert und Du Bois Reymond). 1870. S. 679.

Hofmann: Lehrbuch d. gerichtl. Medizin. 7. Aufl. 1895.

Klebs: Die Veränderungen der Geschlechtsorgane. Handbuch der path. Anat. Lfg. 4. Berlin 1873.

Kocher: Die Krankheiten d. männl. Geschlechtsorgane. Deutsche Chirurgie. Lfg. 50b. Stuttgart 1887.

Kösters: Ein neuer Fall von Hermaphroditismus spurius masculinis. Diss. Berlin 1898.

Little: Dublin journ. Bd. 58, Aug. 1874, cit. nach Hofmann.

Lubarsch: Über das Vorkommen krystallinischer u. krystalloider Bildungen in den Zellen des menschlichen Hodens. Archiv für path. Anat. u. Phys. Bd. 145, S. 316, 1896.

Luksch: Über einen neuen Fall von weit entwickeltem Hermaphroditismus spurius masculinus internus. Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 21. Patholog. Abt. S. 215. 1900.

Minot: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Deutsche Ausgabe von Kaestner. Leipzig 1894.

Nicoladoni: Die Torsion des Samenstranges, eine eigenartige Komplikation des Kryptorchismus. Archiv f. klin. Chirurgie. Bd. 31, S. 31, 1885.

Nagel: Über die Entwicklung des Urogenitalapparats beim Menschen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 34. 1889. — Entwicklung und Entwicklungsfehler der weiblichen Genitalien. Veits Handbuch der Gynäkologie. Bd. 1. 1807. — Zur Frage des Hermaphroditismus verus. Archiv f. Gynäkologie. Bd. 58, S. 83, 1899.

Neugebauer: 37 Fälle von Verdoppelung der äußeren Geschlechtsteile. Monatsschrift f. Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 7, 1898. — Ein in der Kasuistik des Pseudohermaphroditismus einzig dastehender Fall. Centralblatt f. Gynäkologie. 1899. S. 139.

Obolonsky: Beiträge zur path. Anatomie des Hermaphroditismus hominis. Zeitschrift für Heilkunde. Bd. 9, S. 211, 1888.

Ramage: Congenital abscence of the ovaries with rudimentary uterus. Lancet 1896. Bd. 2, S. 1664.

Salén: Ein Fall von Hermaphroditismus verus unilateralis. Verhandlungen der pathol. Gesellschaft. 1899. S. 241.

Schatz: Ein besonderer Fall von Mißbildung des weiblichen Urogenitalsystems. Archiv für Gynäkologie. Bd. 3, S. 304, 1872.

Schmorl: Ein Fall von Hermaphroditismus. Archiv f. path. Anatomie u. Physiol. Bd. CXIII, S. 229, 1888.

Siegenbeck van Heukelom: Über den tubulären und glandulären Hermaphroditismus beim Menschen. Beiträge zur path. Anatomie. Bd. 23, S. 144, 1898.

Virchow: Diskusion über Hermaphroditismus in der Berliner medizin. Gesellschaft. 2. Febr. 1888. Berliner klinische Wochenschrift 1898. S. 178.

Waldeyer: Eierstock und Ei. 1870.

Wrany: Hermaphroditische Verbildung der Genitalien. Vierteljahrschrift f. prakt. Heilkunde. 1871 I. S. 67.

II.

Über Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. med. Bernhard Fischer,

ehemaligem Assistenten am Institut, jetzigem Assistenzarzt an der Kgl. Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.

(Hierzu Taf. III u. IV.)

„Milchiges" oder „molkenartiges" Blut ist eine den alten Ärzten gut bekannte Erkrankung gewesen. Die ältere Literatur hierüber ist ziemlich umfangreich, was um so auffallender ist, als in neuerer Zeit nur sehr wenige Veröffentlichungen hierüber erfolgt sind, ja noch im Jahre 1901 sagt Bönninger, daß der Fall von Gumprecht seit der Zeit der Aderlässe der einzige Fall von Lipämie sei, der sich in der Literatur verzeichnet finde[1]). Obwohl dies nicht richtig ist, scheint doch die Lipämie heute noch außerordentlich selten zur Beobachtung zu kommen. Der Grund für die häufigere Beobachtung der Erkrankung in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts liegt wohl in der damals so sehr verbreiteten Anwendung der Aderlässe und des Schröpfens, wodurch die Ärzte eben so häufig frisches Blut zu Gesicht bekamen.

Allerdings ist hierbei nicht zu vergessen, daß sich unter den Fällen von „Milchblut" auch andere Erkrankungen, besonders Leukämien in der älteren Literatur verbergen, die natürlich mit Lipämie nichts zu tun haben. Trotzdem zeigen eine große Reihe älterer Beobachtungen mit genügender Sicherheit, daß auch echte Lipämie häufig beobachtet wurde.

Milchartig getrübtes Serum ist schon von einigen Ärzten im 17. Jahrhundert gesehen worden; eine genauere Beschreibung

[1]) Da die Literatur über Lipämie und Fettgehalt des Blutes sehr zerstreut und nirgends auch nur annähernd vollständig zusammengestellt ist, gebe ich am Schlusse dieser Arbeit eine, wie ich glaube, ziemlich vollständige Übersicht über dieselbe.

geben schon Dobson und Rollo, Traill und Robert. Babington fand zuerst, daß das milchige Serum eine Emulsion sei und seine Farbe dem Fettgehalt verdanke. Die ersten genaueren Untersuchungen über das „weiße Serum“ stammen von Hewson aus dem Jahre 1780, der darin angeblich bereits kleine Kügelchen, die er mit Milchkügelchen verglich, nachwies und eine reichliche Menge öligen Fettes aus diesem Serum darstellte. Der erste, der quantitativ den Fettgehalt des Blutes bestimmte, war Christison, Professor der gerichtlichen Medizin zu Edinburgh. Dieser stellte einen Fettgehalt von 5 pCt. und 3 pCt. in dem Blute eines Kranken fest, der angeblich an fieberhaftem Rheumatismus litt. Er war zugleich der erste, der feststellte, daß das Blut schon im normalen Zustande in der Regel Fett enthält, wenn auch nur in geringen Mengen. Er führt an, daß das milchartige Aussehen des Blutes hauptsächlich bei Personen wahrgenommen werde, welche unerwartet von einer akuten Krankheit befallen worden sind, und glaubt, daß es sich um eine Resorption von Körperfett handle.

Es ist also bei einer Beurteilung der Lipämie vor allem im Auge zu behalten, daß das menschliche Blut schon physiologischer Weise Fett enthält, und zwar enthält nach Landois das menschliche Blutplasma und -Serum im normalen Zustande 0,1 bis 0,2 pCt. Fett. Andere Autoren (s. unten S. 81) geben höhere Zahlen an; der Fettgehalt ist unter normalen Verhältnissen anscheinend ziemlich konstant, seine Schwankungen werden wir noch zu erörtern haben.

Es fragt sich nun, von welcher Grenze an der Fettgehalt als pathologisch anzusehen ist. Eine bestimmte Zahl läßt sich da leider nicht angeben, und die Autoren haben durchweg eine pathologische Fettanhäufung im Blute, eine Lipämie, dann angenommen, wenn „das Blut gewisse, mit dem Auge wahrnehmbare Veränderungen zeigt, welche nur auf Fett zu beziehen sind“ (Zaudy), mit anderen Worten, wenn infolge von Fettansammlung das Blut oder das Serum mehr oder weniger stark getrübt erscheinen. Es muß dabei aber, das möchte ich noch besonders hervorheben, nachgewiesen werden, daß diese Trübung durch Fett bedingt ist. Denn schon Scherer und Virchow zeigten, daß die Trübung und milchige Beschaffenheit des Blutserums

allein nicht auf einen erhöhten Fettgehalt des Blutes schließen lasse. Auch Hesse hat schon im Jahre 1827 die Überzeugung ausgesprochen, daß es sich in einer Reihe veröffentlichter Fälle von „milchigtem“ oder „weißem Blute“ nicht um Fettblut, sondern um erhöhten Eiweißgehalt des Blutes gehandelt habe. In jüngster Zeit hat ferner Zaudy darauf hingewiesen, daß das Blutserum bei der fibrinösen Pneumonie „ein unverkennbar weißlich-graues Aussehen“ zeigt und getrübt ist, und daß diese Trübung, wie die mikroskopische Untersuchung auf den ersten Blick zeigte, auf großem Fibrinreichtum beruht. Also erst wenn wir ein deutlich getrübtes, milchiges Blut oder Blutserum vor uns haben, das durch Schütteln mit Äther sich klärt und dessen Ätherextrakt Fett absetzt, können wir von einer pathologischen Lipaemie reden.

Allerdings wird verschiedentlich angegeben, daß man — anscheinend auch unter normalen Verhältnissen — diesen Zustand des Blutes durch überreiche Fettzufuhr in der Nahrung künstlich erzeugen könne, aber das ändert an der Auffassung des Pathologischen dieses Zustandes nichts, können wir doch in ähnlicher Weise vorübergehende Glykosurie und Albuminurie hervorrufen, ohne daß dadurch unsere Auffassung dieser Erscheinungen als pathologischer, von der Norm abweichender geändert wird. Für die Erklärung des Zustandekommens der Lipaemie sind allerdings diese Tatsachen von wesentlicher Bedeutung.

Lipaemie ist unter den verschiedensten Umständen beobachtet worden. Zunächst hat man ein milchig-getrübtes, abnorm fettreiches Blut zuweilen bei Tieren gefunden nach reichlicher Fett- oder Milchnahrung. Zuerst ist ein solches milchiges Blut bei Mastgänsen von Hewson im Jahre 1780, dann von Ledel beobachtet worden. Dieser Befund von Lipaemie bei Mastgänsen ist später häufig bestätigt worden.[1]) Hoppe-Seyler fand Lipaemie bei einer Anzahl von Mastgänsen, bei anderen wieder nicht. Eine Ursache für diesen Unterschied hat in jüngst Bleibtreu aufgedeckt. Er fand nämlich bei einer mästeten und im Mästungszustand geschlachteten G weinrotes, ins Violette spielendes und atlasglä

[1]) Virchow, Lehmann, Wagner.

dessen Serum milchweiß und ganz undurchsichtig war. Der Fettgehalt dieses Blutes betrug 6,126 pCt. Die milchweiße Farbe dieses Serums beruhte auf einer Fettemulsion von äußerster Feinheit; sie verschwindet vollständig, wenn man solche Mastgänse einige Tage hungern läßt. Diese Lipaemie tritt aber, wie Bleibtreu nachwies, überhaupt nicht auf, wenn das Tier mit fettfreier, aber kohlehydratreicher Nahrung gemästet wird. Hieraus schließt Bleibtreu wohl mit Recht, daß die Quelle des Fettes im Blute dieser Gänse, nicht im Fett des Tierkörpers, sondern in dem überreichlichen Fett der Nahrung gesucht werden muß. Ich bezeichne daher diese Lipaemie als Mästungslipaemie. Sie ist außerdem noch gefunden worden bei säugenden Kätzchen und Hunden [1], ja in geringem Maße zuweilen während der Verdauung [2]; wir müssen also von dieser Mästungslipaemie trennen die genuine Lipaemie, wie ich sie nennen möchte, welche unabhängig von besonders großer Fettzufuhr in der Nahrung bei einer Reihe krankhafter Zustände auftritt. Dies ist ein wichtiges Zeichen der genuinen, pathologischen Lipämie und Virchow (2, S. 140) sagt: „... und mit Recht haben schon Hewson, Hunter, Lauer u. a. hervorgehoben, daß sich das milchige Serum auch bei Fastenden, oder wenigstens zu Zeiten finde, wo eine Zufuhr von Chylus nicht mehr fortbestehen konnte (vgl. Zwinger)." Ob zu dieser genuinen Lipaemie schon die öfter beobachtete Lipaemie der Schwangeren und Wöchnerinnen gehört [3]), die vielleicht zum Teil auch auf gesteigerter Nahrungszufuhr beruht, kann ich nicht entscheiden.

Auf reichliche Fettnahrung wurde eine natürlich vorübergehende Lipaemie auch beim Menschen in einzelnen Fällen zurückgeführt [4]; hierher scheint auch die bei sehr fetten, aber sonst gesunden Personen vorkommende Lipämie zu gehören. [5]

Mit Sicherheit dagegen ist die genuine Lipämie bei einer Reihe verschiedener Krankheitszustände beobachtet worden. So

[1]) Rudolphi, Meyer, J. Müller, Kastner, Munk.
[2]) Buchanan und Thomson, Charcet und Vauquelin, Virchow, Hoppe-Seyler, Naunyn.
[3]) Nasse, Virchow, Hunter, Zarini.
[4]) Riecke, Bartholinus, Tulpius, Lover, Schröck, Clauderus.
[5]) Ragger, Wedell, Speck, Immermann.

ist in einzelnen Fällen Lipämie angeblich festgestellt bei „Milzschwellung", „Milztumor" und „entzündlichem Fieber"[1]), bei Suppressio mensium[2]), Apoplexie[3]), Peritonitis[4]), Malaria[5]), Myelitis[6]), bei Gelbsucht und Gallensteinen[7]), bei einer nicht näher bezeichneten Kopfkrankheit[8]), bei pustulöser Flechte[9]), Lepra[10]), Skorbut[11]) uud bei Leberentzündungen[12]). Ferner soll Lipämie auch beobachtet worden sein bei Wassersucht[13]), Phthisis pulmonum[14]), Skrophulose[15]), Dyspnoe[16]), kroupöser Pneumonie[17]), Delirum tremens, Nephritis, ja bei Hysterie[18]), Cholera, Kohlenoxydvergiftung, Fettsucht[19]), Ikterus, Typhus, endlich ohne irgend eine greifbare Ursache[20]). Ein großer Teil dieser Angaben, besonders aus der älteren Literatur ist allerdings mit größter Vorsicht aufzunehmen, da die meisten Autoren ja nur nach dem äußeren Aussehen des Blutes die Diagnose Lipämie stellten, sodaß also Verwechslungen sehr leicht vorkommen konnten. Auffallend ist schon, daß in neuerer Zeit Lipämie, so viel ich sehe, fast ausschließlich bei Potatoren und bei Diabetes beobachtet worden ist; ich zweifle also nicht, daß in vielen der anderen Krankheitsfälle etwas anderes vorgelegen hat. So fand z. B. Watjoff bei Nephritis nur ganz geringe Steige-

[1]) Testa, Cullen, Heusinger, Czykanek, Virchow, Schmidt.
[2]) Voigt.
[3]) Chatin et Sandras.
[4]) Heller.
[5]) Rhodius, Jungius, Morgagni.
[6]) Lippiele.
[7]) Collard de Martigny.
[8]) Senac.
[9]) Denis.
[10]) Summis.
[11]) Montani.
[12]) Traill.
[13]) Christison.
[14]) C. A. Ewald, Vogt.
[15]) Vogt.
[16]) Sion und Lecanu.
[17]) Kussmaul, Zimmermann.
[18]) Mareska.
[19]) Ragger, Wedel, Speck.
[20]) Sion, Caventou.

rungen des Fettgehaltes im Blute, während diese Erkrankung häufig als Ursache der Lipämie von den älteren Autoren angeführt wird. Daß es sich bei den Fällen mit Milztumor, Milzentzündung und ähnlichen wohl fast stets um Leukämie gehandelt haben dürfte, wird kaum zweifelhaft erscheinen, obwohl andrerseits Rebitzer die Kombination von Leukämie und Diabetes schildert, und bei letzterem ist Lipämie ja häufig beobachtet worden. In einem Teile der genannten Fälle hat aber doch wohl zweifellos Lipämie vorgelegen, zuweilen ist sogar der Fettgehalt quantitativ festgestellt worden. Wiederholt und mit voller Sicherheit ist die genuine Lipämie ferner vor allem bei zwei Erkrankungen festgestellt worden, bei chronischem Alkoholismus und bei Diabetes mellitus. Der Alkoholismus scheint eine nicht seltene Ursache der Lipämie zu sein; das haben zahlreiche, auch neuere Beobachtungen dargetan.[1] Charakteristisch scheint zu sein, daß die Lipämie der Alkoholisten meist sehr bald — in 4—18 Tagen — schwindet, auch in dem äußerst hochgradigen, von Speck berichteten Falle schwand sie langsam nach siebenwöchentlichem Bestand.

Nächst dem Alkoholismus ist die Lipämie am häufigsten und hochgradigsten beobachtet worden bei Diabetes mellitus, wenngleich seit der Zeit der Aderlässe nur sehr wenige Beobachtungen mitgeteilt worden sind.[2]

Ehe ich nun weiter auf die Frage: wie entsteht und welche Bedeutung hat die genuine Lipämie, insbesondere die bei Diabetes mellitus vorkommende? eingehe, sei es mir gestattet, die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Beobachtungen mitzuteilen, welche an einem Falle von Diabetes mellitus mit Lipämie gemacht

[1] Burduch, Zaccarelli und Bertazzi, Rösch, Göritz, Beyer, de Graaf, Stuart, Grundelius, Hewson, Osterlen, Scheerer, Frank, Kastner, Zimmmermann, Ancell, Raspail, Heinrich, Gumprecht, Wagner.

[2] Solche Fälle haben veröffentlicht Marcet, Babington, Davy, Abernety, Marschall und Michaëlis, Prout, Home, Virchow, Griesinger, Marsh, Hutchinson, Elliotson, Siebert, Fuchs, Sanders, Kastner, Hamilton, Starr, Fraser, Logan, Coats, Mackenzie, Pavy, Windle, Vogt, Dreschfeld, Kußmaul, Hertz, Rauch, Birch-Hirschfeld, Graupner, Degenhardt, Gumprecht, Ebstein, Orth, Zaudy.

wurden. Derselbe bietet nicht nur klinisch und pathologisch-anatomisch großes Interesse, sondern zeichnet sich auch durch eine Hochgradigkeit des Fettgehaltes im Blute aus, wie sie bisher noch niemals (auch in Tierexperimenten nicht) festgestellt worden ist.

Der Krankengeschichte, für deren Überlassung ich der hiesigen medizinischen Klinik und der Augenklinik zu Danke verpflichtet bin, entnehme ich folgendes:

Der 26 Jahre alte Güterbodenarbeiter Josef Bernards aus Buisdorf bei Siegburg suchte am 15. Mai 1900 zum ersten Male die hiesige medizinische Poliklinik mit der Klage auf, daß er seit 2 Monaten an großer Müdigkeit, Heißhunger und sehr viel Durst leide, auch müsse er sehr viel — fast jede Stunde — urinieren. Im übrigen bestand subjektives Wohlbefinden. Bis zum Frühjahr 1900 war er angeblich stets gesund; in der Familie soll kein Diabetes bisher vorgekommen sein. Keine Gemütserregung, überhaupt keine Ursache nachweisbar. Der Urin enthält 6 pCt. Zucker. Weitere Angaben enthält das poliklinische Journal nicht, sodaß wir annehmen dürfen, daß im übrigen nichts abnormes festgestellt wurde. Der Kranke nahm genaue Diätvorschriften mit nach Hause und suchte in der Folge noch wiederholt die medizinische Ambulanz auf, worüber folgendes vermerkt ist:

23. Mai 1900: Der Durst hat etwas nachgelassen, doch besteht noch immer sehr viel Müdigkeit. Zuckergehalt 5,5 pCt.

29. Mai 1900: Zuckergehalt 5 pCt.

6. Juni 1900: Patient hatte strenge Eiweißdiät gehalten. Diazetprobe negativ. Zuckergehalt 6,2 pCt.

Von hier an blieb B. der medizinischen Poliklinik fern. Es trat in der Folgezeit zeitweise Ermüdung und Atemnot auch bei leichteren körperlichen Arbeiten ein. Dieser Zustand hielt unverändert bis zum Winter 1901/1902 an, zu welcher Zeit das Mattigkeitsgefühl merklich zunahm. Damals sollen in der Nacht etwa 4, tagsüber dagegen 2 Liter Urin abgesondert worden sein. Das Sehvermögen war bis dahin immer sehr gut für Ferne und Nähe. Anfang Mai 1902 traten Kopfschmerzen auf, die in mäßiger Intensität täglich wiederkehrten. Zugleich bemerkte der Kranke eine Abnahme des Gedächtnisses und kurz darauf fiel ihm auf, daß das Sehvermögen rasch und erheblich abnahm und ihm das Lesen auffällig schwer wurde. Ihm wohlbekannte Personen vermochte er selbst in nächster Nähe kaum zu erkennen; das Sehvermögen wurde immer schlechter, und er suchte deswegen am 1. Juni 1902 die hiesige Universitäts-Augenklinik auf. Hierselbst wurde folgender Befund aufgenommen:

Sehschärfe beiderseits 20/200—20/100, schwache Konkavgläser bessern subjektiv etwas. Astigmatismus corneae simpl. von 2—3 Dioptr. Beide Augen sind äußerlich blaß und reizlos, die Pupillen gleich und mittelweit

und prompt reagierend. Beiderseits ist bei Atropinmydriasis eine sehr zarte Kortikalkatarakt sichtbar. Der Glaskörper ist klar. Die Blutgefäße der Retina sind als helle Streifen sichtbar, die sich deutlich vom gelbroten Fundus abheben. Trotz reichlicher Diurese beträgt das spezifische Gewicht des Urins 1032, derselbe enthält Zucker (eine quantitative Bestimmung wurde nicht gemacht) und gibt Eisenchloridreaktion.

Die Diagnose wurde daraufhin auf diabetische Kataraktbildung und auf Amblyopia acuta infolge arteriosklerotischer Veränderungen der Netzhautgefäße gestellt. (Erst bei der Sektion und dann bei der histologischen Untersuchung stellte sich heraus, daß das eigentümliche Aussehen der Netzhautgefäße[1]) zweifellos nur eine Erscheinung der Lipämie war.) Es sei hier besonders hervorgehoben, daß sich keinerlei Veränderungen der Netzhaut selbst fanden, wie sie sonst bei diabetischen Amblyopien nicht selten gefunden werden (Retinitis).

Der Kranke wurde am 6. Juni in die Augenklinik aufgenommen und erhielt als Nahrung reichlich Fleisch, Butter, Eier, Salat, wenig Brot und wenig Kartoffeln. Bei der Untersuchung eines der Fingerkuppe entnommenen Blutstropfens fiel hier bereits das schokoladenfarbige Aussehen des Blutes auf. Mikroskopisch zeigte sich das Serum leicht getrübt, nach einigem Stehen sah man kleine Fetttröpfchen. Rote und weiße Blutkörperchen boten keine auffallenden Abweichungen von der Norm, nur fiel auf, daß die Erythrocyten wie gequollen aussahen und vor allem keinerlei Neigung zu Geldrollenbildung zeigten. Der Zustand des Kranken blieb unverändert, bis am 15. Juni 1902 sich Anzeichen von Coma einstellten. Er wurde sofort in die medizinische Klinik verlegt, woselbst er gegen Mittag bereits in komatösem Zustande eintraf. Ausgesprochene große Atmung, der Kranke ist verwirrt, redet irre. Kältegefühl, Zunge trocken, Puls kräftig, regelmäßig, 120. Atmung 24. Temperatur 35,6°, abends 36,8°.

Er erhält per os Natr. bicarbon. und Natr. citr. aa, zunächst 25 g, nach 3 Stunden nochmals 25 g. Wassereinlauf, heißer Kaffee, ein Liter Milch. Weiterhin erhält er intravenös, bezw. subkutan 300 ccm einer 5 prozent. Sodalösung und erscheint hierauf freier. Mehrmalige dünnflüssige Stuhlentleerung.

Bei der Injektion der Sodalösung fällt das Blut auf; dasselbe ist milchig-trübe, von schokoladenähnlicher Farbe. Mikroskopisch sieht man bei stärkster Vergrößerung im Serum feinste Körnchen, die sich mit Äther extrahieren lassen, worauf das Serum klar wird. Vermehrung der weißen oder Veränderungen der roten Blutkörperchen wurden nicht gesehen.

[1]) Über das Augenspiegelbild und das Ergebnis der histologischen Untersuchung der Bulbi wird Herr Assistenzarzt Dr. Reis ausführlicher berichten in seiner Arbeit: „Zur Kenntnis eines bisher kaum beachteten Augenspiegelbildes bei Lipämie infolge schweren Diabetes, nebst Bemerkungen über die pathologische Anatomie der diabetischen Irisepithelveränderungen. v. Graefes Archiv f. Ophthalmol. 55. Bd. 1903.

Abends nochmals 25 g Natr. bicarbon. innerlich. Da der Puls nachts kleiner wird, werden zweistündlich 0,1 g Kamphor verabreicht. Im tiefsten Koma tritt am 16. Juni 1902 gegen morgen der Tod ein. In dem post mortem mit Katheter entnommenen Urin finden sich feingranulierte Komacylinder in mäßiger Anzahl, hier und da von einzelnen, sehr kleinen Fetttröpfchen durchsetzt. Im übrigen enthielt der Urin kein Fett, auch nach längerem Stehen setzte sich kein Fetthäutchen auf der Oberfläche ab.

Die klinische Diagnose lautete demgemäß: Diabetes mellitus. Koma. Lipämie.

Die am Nachmittage des Todestages im Sektionskurse des Herrn Prof. Dr. Koester, meines Chefs, vorgenommene Sektion hatte folgendes Ergebnis:

Ziemlich große, gut genährte männliche Leiche von blaßgelbem Kolorit der Haut. Keine Ödeme. Totenstarre. An den abhängigen Teilen einige Totenflecke. Auf der Brust und an den Armen mehrere handtellergroße, schmutzig-blaurote Verfärbungen der Haut (Injektionsstellen). Die sichtbaren Schleimhäute sind blaß.

Schädel groß, längsoval, ziemlich symmetrisch. Nähte gut erhalten. Oberfläche glatt, von graugelber Farbe. Schädeldach dick, schwer, enthält aber wenig Diploë. Innenfläche glatt, Gefäßfurchen sehr flach. Pacchionische Grübchen eben angedeutet. Dura mit dem Schädeldach nicht sehr fest verbunden, mäßig gespannt, nirgends durscheinend. Der Sinus longitudinalis ist strotzend gefüllt mit einer Flüssigkeit von der Farbe und Konsistenz eines Rahmes. Durainnenfläche feucht, glatt, glänzend, von weißgelber Farbe. Pia feucht, glänzend, nur wenig durchscheinend, in den hinteren Teilen stark ödematös. In den Gehirnfurchen ist die Pia zugleich von weißlichen Trübungen durchsetzt. In der Gegend der rechten Centralwindung liegen auf der Pia mehrere blutrote, dünne, leicht abziehbare, vaskularisierte Häutchen bis zu 5-Pfennigstückgröße. Die Gefäße der Pia sind stark gefüllt, nur die größeren schimmern etwas gelbrot durch, die kleineren zeigen sich als ganz weißgelbe Streifen. Ebenso verhalten sich Pia und Gefäße an der Gehirnbasis. Bei der Herausnahme des Gehirns fließt eine große Menge milchigen Blutes aus den Gefäßen. Dieselben sind weit, haben eine dünne Wand und zeigen, abgesehen von ihrem milchigen, flüssigen Inhalt keine Veränderungen. Die Pia läßt sich als verhältnismäßig dicke, wenig durchsichtige, gallertige Haut ziemlich leicht vom Gehirn abziehen, ohne daß sich Teile der Gehirnrinde mit ablösen. Dura an der Schädelbasis ohne Besonderheiten, ebenso die Hypophysis. Aus dem Sinus transversus entleert sich links wie rechts bei der Eröffnung eine teils zart rot gefärbte, zum größten Teil aber hellgelbe, ziemlich dicke, milchige Flüssigkeit in großen Mengen. Diese fortwährend nachströmende Flüssigkeit wird in Gläsern aufgefangen, es setzt sich in kurzer Zeit ein schmaler, leicht blutig gefärbter, trübvioletter Bodensatz ab, während darüber eine hohe Schicht dicker, rahmartiger, gelbweißer Flüssigkeit steht. Daneben finden sich einige schwarzrot gefärbte, elastische Gerinnsel in den Blutleitern, aber in sehr geringer Menge. Die Ventrikel des Gehirns sind

von mittlerer Weite, sie enthalten nur wenige Tropfen einer ebenfalls leicht getrübten, wässrigen, opaleszierenden Flüssigkeit. Die Gefäßplexus sehen blaß, rotgelb, trübe aus. Die Wand der Ventrikel ist glatt und feucht. Großhirn wie Kleinhirn sind überall blaß, Konsistenz ziemlich fest, Blutgehalt mäßig, Herderkrankungen sind nirgends nachzuweisen. Pons und Medulla oblongata zeigen makroskopisch nichts Auffälliges.

Der Panniculus adiposus fehlt fast völlig. Nur an einer Stelle des Abdomens findet sich ein kleines, etwa haselnußgroßes Fetzchen graugelb gefärbten, gallertigen Fettgewebes. Muskulatur gut entwickelt, von braunroter Farbe, fleckweise leicht getrübt.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt oben die Leber weit zu Tage, darunter das fast völlig fettfreie Netz und die nur wenig gefüllten Dünn- und Dickdarmschlingen. Im kleinen Becken etwa 40 ccm einer wässrigen, milchig-trüben Flüssigkeit. Die Bauchhöhle enthält im übrigen keine freie Flüssigkeit. Peritonaeum parietale und viscerale feucht und blank. Im Netz, Mesenterium und am Darm sind die Blutgefäße bis herab zu den feinsten eben noch sichtbaren Verzweigungen mit milchig-weißer Masse gefüllt und treten als weiße, nur wenig gelbliche Stränge hervor, von Gänsekieldicke bis zu zartesten Fädchen. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Mammillarlinie um etwa 3 Fingerbreiten. Zwerchfellstand links 4., rechts 5. Rippe.

Die Lungen sind stark retrahiert. Der Herzbeutel liegt weit, in über Handtellergröße zu Tage. Die rechte Lunge zeigt einige leicht zu lösende strangförmige und flächenhafte Verwachsungen mit der Brustwand hinten und an der Spitze. In der Brusthöhle keine freie Flüssigkeit. Der Herzbeutel enthält etwa 80 ccm einer wässrigen, hellen, aber zart milchig getrübten Flüssigkeit. Peri- und Epikard blank. Das Herz entspricht der Größe der Faust, ist sehr schlaff und zeigt nur an der Grenze von rechtem Ventrikel und Vorhof ein bohnengroßes Fetzchen grauen, gallertigen subepikardialen Fettgewebes. Im übrigen findet sich am Herzen keine Spur von Fettgewebe. Über der Grenze zwischen linkem Vorhof und Ventrikel einige blutrote, subepikardiale Fleckchen bis zu Stecknadelkopfgröße. Aus den Vorhöfen entleeren sich bei der Herausnahme des Herzens große Mengen teils malvenfarbiger trüber, teils gelbweißer, milchiger, völlig undurchsichtiger Flüssigkeit. Die Herzhöhlen sind weit, die Muskulatur blaßbraun, mittelkräftig, sieht trübe aus, doch ohne daß einzelne Herde zu erkennen wären. Die Klappen sind intakt. An der Kammerseite des großen Segels der Mitralis mehrere kleine gelbliche Fleckchen. Das Endokard ist blank. Neben ganz vereinzelten schwarzroten Cruorgerinnseln finden sich im Herzen — außer der beschriebenen Flüssigkeit — zahlreiche hellgelbe, nur wenig elastische Gerinnsel, in ihrer Farbe und Transparenz an frische Winterbutter erinnernd. Vor allem in den beiderseitigen Herzohren und den Trabekeln der Ventrikel (besonders des rechten) finden sich solche „Buttergerinnsel“ in größerer Zahl. Der Inhalt des linken

Herzens zeigt etwas weniger milchiges Aussehen als der des rechten. Die Koronargefäße sind von mittlerer Weite, zeigen nichts besonderes. Innenfläche der Aorta glatt mit vereinzelten kleinen, gelben Fleckchen.

Pleura costalis und parietalis feucht und blank. Im Mediastinum Fettgewebe kaum vorhanden. Lungen ziemlich klein, kollabiert, überall gut lufthaltig, auf der Schnittfläche blaßrot, ohne Herderkrankungen. Das aus den Gefäßen sich entleerende Blut entspricht vollständig dem im Herzen vorgefundenen. Im Hilus der linken Lunge mehrere vergrößerte, schwarzgefärbte Lymphdrüsen, deren eine eine kirschgroße, mit gelbem Brei gefüllte Höhle enthält. Halsorgane ohne Besonderheiten.

Die Milz ist vergrößert, 17 : 8 : 5½ cm, auf der Schnittfläche von blaßgelbroter trüber Farbe, mit zahlreichen roten Flecken bis zu Linsengröße. Trabekel deutlich zu erkennen, Pulpa blaßrot, sehr weich, Follikel nicht zu sehen. Die Nebennieren von gewöhnlicher Größe und Konsistenz zeigen sehr deutliche Schichtenzeichnung. Beide Nieren sind groß, die Kapsel löst sich leicht. Oberfläche der Nieren glatt, blaßrot, trübe; Schnittfläche ebenfalls von blaßroter Farbe. Rinde und Mark sind sehr stark getrübt, Rinde verbreitert. Nierenbecken blaß, Ureteren nicht erweitert.

Im Magen und Duodenum findet sich nur wenig flüssiger Inhalt. Die Schleimhaut ist blaß, mit zähem Schleim bedeckt, sonst ohne Besonderheiten. Ductus choledochus durchgängig. In der Gallenblase wenig dunkelorangefarbene Galle, ihre Schleimhaut zeigt keine Veränderungen. Die Leber ist sehr groß, ihre Oberfläche glatt, von blaßbraunroter Farbe. Man sieht auf der Oberfläche zahlreiche kleine Gefäßchen als weiße Linien verlaufen. Schnittfläche glatt, rotbraun, acinöse Zeichnung deutlich. Centra der Acini dunkel, Peripherie blaß, nicht vorstehend. Aus den Lebergefäßen entleert sich sehr viel milchiges Blut.

Im Dünndarm ziemlich viel breiiger Inhalt. Die Schleimhaut ist blaß, von grauweißer Farbe, sie sieht fast aus wie das Fell einer weißen Maus, weil überall im ganzen Dünndarm die Zotten als feine, weiße Strichelchen hervortreten. Im Dickdarm festere Kotmassen in geringer Menge, von gewöhnlicher brauner Farbe. Die Schleimhaut ist hier und besonders im Mastdarm dunkelgrau gefärbt. Die Gefäße des Mesenteriums, als dicke, weiße Stränge sichtbar, enthalten ebenfalls flüssiges, milchrahmähnliches Blut. Die Harnblase ist leer, mäßig kontrahiert, ihre Schleimhaut blaß. Die Prostata ist ziemlich groß, auf Druck entleert sich auf der Schnittfläche milchweiße Flüssigkeit. Die Hoden sind blaß, von mittlerer Größe, im linken befinden sich einige rote Flecken bis zu 5-Pfennigstückgröße.

Das Pankreas ist sehr schlaff, klein, von grauer Farbe und platter Form, stellenweise mit der Umgebung verwachsen. Auf der Schnittfläche ist das Gewebe trübe, ebenfalls grau und schlaff. Herderkrankungen sind makroskopisch nicht zu erkennen. Ductus Wirsungianus ohne Besonderheiten.

In der Vena cava und den Cruralvenen befindet sich reichlich milchig aussehendes Blut mit einzelnen roten und violetten Cruorgerinnseln.

Anatomische Diagnose: Lipämie. Piaödem. Pachymeningitis haemorrhagica membranacea interna (gering). Atrophie des Fettgewebes. Strangförmige adhäsive Pleuritis beiderseits. Verkäste Bronchiallymphdrüse. Parenchymatöse Degeneration des Herzens (?), der Nieren (?), der Leber (?) und der Muskulatur (?). Blutungen unter dem Epikard und im linken Hoden. Intumescentia lienis. Pankreasatrophie.

Es galt nunmehr zu versuchen, ob sich durch genauere chemische und histologische Analyse dieses merkwürdigen Falles weitere Aufschlüsse gewinnen ließen. Zunächst wende ich mich zu den Ergebnissen der chemischen Untersuchung des bei der Sektion gewonnenen Blutes.

Das in mehreren großen Glasgefäßen aufgefangene Blut bot ein sehr eigentümliches Bild dar. Es sah zum Teil malvenfarbig und sehr trübe aus, zum größeren Teil aber wie dicker, gelbweißer Milchrahm, hier und da mit etwas rosigem Schimmer. Ausgegossen auf Wasser schwamm der weiße Teil des Blutes auf der Wasseroberfläche. Nach kurzem Stehen setzten sich die roten Blutkörperchen zu Boden und über der ebenfalls noch violetten und getrübten Cruorschicht, in scharfer Grenze von ihr geschieden, stand eine hohe Schicht, die sich von dicker Milchsahne weder durch Aussehen, Farbe und Konsistenz, noch durch den Geruch unterschied. Diese Fettserumschicht betrug bei dem aus den Querblutleitern der Dura mater aufgefangenen Blut 85, ja bei einem Teil über 90 Volumprozente der Blutmenge, bei dem aus dem Herzen aufgefangenen Blut gegen 60 pCt., und bei dem aus den anderen Gefäßen erhaltenen Blut schwankte der Fettserumanteil zwischen diesen Grenzen. Auf Ätherzusatz wurde das Serum völlig klar und durchsichtig und nahm eine gelbliche Farbe an.

Obwohl nun die Blutmischung an der Leiche ja von der im Leben vorhanden gewesenen verschieden sein mußte, schien mir eine genauere chemische Untersuchung doch von allergrößtem Interesse und ich wandte mich dieserhalb an Herrn Prof. Dr. Bleibtreu vom hiesigen Physiologischen Institut mit der Bitte um seine Unterstützung. Seiner freundlichen Bereitwilligkeit und Hilfe verdanke ich es in erster Linie, daß ich die nachfolgenden Angaben machen kann. Herrn Prof. Bleibtreu sei daher auch an dieser Stelle mein herzlichster Dank ausgesprochen.

Das aus den Gefäßen der verschiedenen Körperhöhlen und dem Herzen aufgefangene Blut wurde gleichmäßig gemischt. Dies war nicht leicht, da das Blut ziemlich dickflüssig war, aber es gelang doch so weit, daß gröbere Fehlerquellen ausgeschlossen werden konnten. Die mit verschiedenen Blutproben angestellten Analysen gaben denn auch annähernd gleiche Resultate.

Bei dem hohen, schon mit bloßem Auge festzustellenden Fettgehalt des Blutes war eine Verminderung des Wassergehaltes von vornherein zu erwarten. Ich bestimmte also durch Verdunsten im Brutschrank bei 70 bis 80° C. den Wasserverlust einer Blutmenge von 117,521 g. Dieselbe zeigte nach 4½ tägigem Verweilen im Brutschrank einen Gewichtsverlust von 80,655 g, nach 7 Tagen einen Verlust von 81,837 g. Ein weiterer Gewichtsverlust trat nicht ein, sodaß also der Wassergehalt des Blutes 69,636 pCt. betrug. Derselbe beträgt normalerweise nach

Stintzing und Gumprecht	78,3 pCt.	beim Manne
	79,8 pCt.	beim Weibe
Lecanu	78,0 „	
Prevost und Dumas	78,39 „	
J. Seegen (beim Hunde)	75,2—80,1 „	
Falck (beim Menschen)	76,96—80,68 „	
im Mittel	79,17 „	

Es ist somit in unserem Falle eine Abnahme des Wassergehalts des Blutes um ungefähr 10 pCt. festgestellt. Eine gesonderte Bestimmung für das Serum ergab einen Wassergehalt von 69,287 pCt. Einen so niedrigen Wassergehalt des Blutes bei Lipämie habe ich in der Literatur nicht finden können, ja Zaccarelli gibt bei einem Falle von Lipämie mit allerdings nur 1 pCt. Fettgehalt einen Wassergehalt des Serums von 90,5 pCt. an. Bei einem Falle von Lipämie mit 11,7 pCt. Fettgehalt fanden Sion und Lecanu einen Wassergehalt von 79,4 pCt. Auf den in unserem Falle bestehenden Diabetes mellitus die Wasserarmut des Blutes zurückzuführen, scheint gewagt, denn bei diesem ist das Blut bald wasserärmer, bald wasserreicher als in der Norm gefunden worden. So fanden Bouchardat 80,9 pCt., Henry und Soubeiran 81,6 pCt., Lecanu 84,8 pCt., Simon 78,9—80,2 pCt.

Infolge des hohen Fettgehaltes ließ sich ferner ein geringes spezifisches Gewicht des Blutes erwarten. Dasselbe betrug denn auch in der Tat trotz der großen Wasserarmut des Blutes nur 1014,4 (normal 1046—1067), ein Gewicht, das selbst für reines Serum (normal 1027—1029) außerordentlich niedrig wäre und wohl kaum bisher beobachtet sein dürfte. Bei Diabetes ist das spezifische Gewicht des Blutes teils hoch (1061, Davy), teils niedrig (1048—1050, Nasse) gefunden worden. Traill bestimmte schon im Jahre 1821 (und 1823) bei drei ver-

schiedenen Sorten milchartigen Blutserums das spezifische Gewicht und fand 1018,7, 1018 und 1025, also immerhin noch höhere Zahlen für das Serum als in unserem Falle für das Gesamtblut gefunden wurde. Ebenso fand Christison für das Serum bei Lipämie spezifische Gewichte von 1015,7, 1021,8 und 1030,8. Gumprecht stellte bei der Lipämie eines Potators ein spezifisches Gewicht des Blutes von 1036 fest; dieselbe Zahl fand Wagner ebenfalls bei einer Alkohollipämie.

Um den Fettgehalt des Blutes zu bestimmen, wurden 3 Portionen des Blutes mit Äther ausgeschüttelt und die Menge des Ätherextraktes gesondert bestimmt. Die erhaltenen Zahlen sind etwas verschieden; das hat seinen Grund wahrscheinlich darin, daß diese außerordentlich gehaltreiche Fettemulsion auch trotz Schüttelns vor der Analyse sich nicht so leicht ganz homogen mischte.

Analyse a: 50 ccm Blut gaben 8,866 g Ätherextrakt = 17,731 pCt.
„ b: 100 „ „ „ 18,29 g „ = 18,29 „
„ c: 50 „ „ „ 9,5745 g „ = 19,159 „.

Es enthalten also 100 ccm Blut im Mittel 18,393 g Fett, 100 g also 18,129 g Fett. Das Blut enthält demnach im Mittel 18,129 pCt. Fett (d. h. Ätherextrakt). Bei diesem hohen Fettgehalt ist es nicht zu verwundern, daß das spezifische Gewicht des Blutes so außerordentlich niedrig ist.

An einer gesonderten Menge des aus dem Sinus transversus aufgefangenen Blutes bestimmte ich die Menge des Fettes im Serum und in dem sich absetzenden Cruor getrennt, und zwar wurde nach völliger Vertreibung des Wassers im Brutofen der Rückstand fein zerrieben, mit Alkohol behandelt und dann mit Äther extrahiert. Nach Vertreibung des Äthers wurde das Fett gewogen.

Analyse a: aus 12,535 g Cruor erhielt ich 1,287 g Fett
= 10,272 pCt.
Analyse b: aus 29,440 g Serum erhielt ich 6,872 g Fett
= 23,366 pCt.

Wir sehen also, daß selbst in dem am Boden der Behälter sich absetzenden Cruor noch über 10 pCt. Fett enthalten sind,

während das Serum gar zu fast einem Viertel seines Gewichts aus Fett besteht.

Das aus dem Blute rein dargestellte Fett ist bei gewöhnlicher Temperatur halbfest wie Honig und hat eine dunkelgelbe Farbe.

Ein so hoher Fettgehalt im Blute, — 4—5 mal so hoch als der der Milch —, ist bisher überhaupt noch nicht beobachtet worden. Zwar gibt Degenhardt an, Graupner habe einen Fettgehalt von 20,5 pCt. gefunden, aber dieser hat nur durch Stehenlassen des Blutes festgestellt, daß sich auf dem Blute eine Schicht von 20,5 Volumprozenten fetthaltigen Serums absetzten. Daraus auf einen Fettgehalt von 20,5 pCt. zu schließen ist natürlich vollkommen falsch, denn dann hätte in unserem Falle der Fettgehalt des Blutes ja bis zu 85 und 90 pCt. betragen! In derselben (allerdings wenig umständlichen) Weise findet Degenhardt in seinem Falle einen Fettgehalt von 10 pCt. Diesen Zahlen muß natürlich jeder Wert abgesprochen werden; aus obigem ergibt sich, daß in beiden Fällen der Fettgehalt zweifellos wesentlich geringer war. Die anderen Autoren haben denn auch den Fettgehalt in der einzig zuverlässigen Weise durch chemische Analyse bestimmt. Christison fand 3—5 pCt., Daun, Bertazzi, Mareschka geben 2—5—11 pCt., Chatin und Sandras 6,05 pCt. an. Speck hat einen Fall von chronischer Lipämie bei einem Bader veröffentlicht, bei dem er viele Wochen hindurch in dem beim Schröpfen gewonnenen Blute einen Fettgehalt von 2, 2—7,4 pCt. feststellte. Simon fand 2, 2,4 und 3,64 pCt., Babington 3 pCt., Traill 4,5 pCt., Lecanu 11,7 pCt. Naunyn 0,55 pCt. (Ob man bei so niedrigem Fettgehalt — 0,55 pCt. — schon von Lipämie reden kann, erscheint mir nach den Befunden am normalen Blut doch sehr zweifelhaft; vielleicht ist hier die Trübung des Blutserums doch noch durch etwas anderes als den Fettgehalt allein bedingt gewesen.) Müller fand 6,77 pCt., Zaudy 6,43 pCt. Rauch stellte in einem Falle 0,14 pCt. freie Fettsäuren und 3,4 pCt Neutralfette im Blut fest. Den höchsten Fettgehalt im Blute — 12,3 pCt. — fand bisher D. Gerhardt bei einem Hunde mit spontanem Diabetes und Pankreasnekrose. Man ersieht aus diesen Zahlen, daß ein Fettgehalt von 18,129 pCt. wie in unserem Falle bisher weder beim Menschen noch bei Tieren

beobachtet worden ist.[1]) Daß die Bestimmung des Fettgehaltes nur am Leichenblut ausgeführt wurde, beeinträchtigt ihren Wert nicht, fand sich doch z. B. in dem Falle von Zaudy am Lebenden ein Fettgehalt von 6,43 pCt., während im Leichenblut desselben Falles sich nur 3,44 pCt. Fett, also fast nur mehr die Hälfte nachweisen ließen. Danach wäre es also nicht ausgeschlossen, daß auch in unserem Falle der Fettgehalt des Blutes vor dem Tode ein noch größerer war.

Der Gehalt des Blutes an festen Bestandteilen konnte natürlich bei 69,636 pCt. Wasser- und 18,129 pCt. Fettgehalt nur ein sehr niedriger sein. Normalerweise hat das Blut feste Bestandteile nach

Stintzing und Gumprecht	19,8—21,6 pCt.
Lackschewitz bei der Katze	18,294—23,391 pCt.
beim Menschen	17,529 pCt.
Röhmann und Mühsam	18,82—23,58 pCt.

Ich bestimmte den Trockengehalt des Blutes, indem ich eine gewogene Blutmenge im Brutschrank 8 Tage lang bei 70—80° C. trocknete, den fein geriebenen Rückstand mit heißem Alkohol und Äther so lange behandelte, bis mit Äther kein Fett mehr zu extrahieren war und nun den abermals getrockneten Rückstand wog. Es ergab sich so ein Trockengehalt des Blutes von 11,825 pCt. Es ist dies wohl ein Zeichen für eine in unserem Falle vorliegende starke Anämie, bei welcher Stintzing und Gumprecht den Trockengehalt des Blutes stark, in den schwersten Fällen bis auf 8,5 pCt. vermindert fanden. Eine Anämie im gewöhnlichen Sinne bestand allerdings in unserem Falle nicht, denn der Körper enthielt überall reichliche Blutmengen (s. Sektionsprotokoll); wir können deshalb nur insofern von einer Anämie reden, als der Eiweißgehalt des Blutes außerordentlich gesunken ist, wie sonst bei Anämie. Daß eine hochgradige Oligocytämie vorlag, zeigte bereits bei der Sektion der

[1]) Nachtrag. Nach Fertigstellung dieser Arbeit hat Stadelmann noch einen Fall von Lipämie bei einem 23 jährigen Manne mit schwerem Diabetes veröffentlicht (Verein für innere Medizin, Berlin, 17. November 1902, Deutsche Med. Wochenschrift, 4. Dezember 1902). Das Blutserum enthielt 15 pCt. Fett (gegen 23,366 pCt. in unserem Falle).

im Verhältnis zur Gesamtblutmenge außerordentlich spärliche Cruor.

Traill fand bei Lipämie einen Trockengehalt des Blutes von 21,1 pCt. (einschließlich 2,5 pCt. Fett) und 15,2 pCt., Gumprecht bei einer Alkohollipämie 17,6 pCt., Wagner bei einer ebensolchen 17,4 pCt. und 17,6 pCt. Wir sehen, auch in dieser Hinsicht hebt sich unser Fall durch einen außerordentlich niedrigen Trockengehalt hervor.

Um nun noch den Gehalt an anorganischen Salzen zu bestimmen, veraschte ich den erhaltenen Trockenrückstand im Platintiegel mehrere Stunden lang über der offenen Flamme. Es ergab sich, daß der Gehalt des Blutes an anorganischen Salzen 1,099 pCt. betrug. Normalerweise beträgt nach Landois der Salzgehalt der Blutkörperchen 0,89 pCt., der des Serums und Blutplasmas 0,85 pCt.; Cohnstein bestimmte den Salzgehalt des Blutes (beim Kaninchen) auf 0,81—0,98 pCt. Folglich ist in unserem Falle der Salzgehalt des Blutes etwas erhöht. Die Erklärung hierfür dürften die von C. Schmidt festgestellten Tatsachen geben (citiert nach Immermann, S. 277), „daß nämlich zwischen der Menge des Plasmaeiweißes und der Blutsalze unter allen Umständen ein reziprokes Verhältnis der Art besteht, daß das Blut, sobald es an Eiweiß ärmer wird, in einem bestimmten Äquivalenzverhätnisse Salze aus den Gewebsflüssigkeiten durch Diffusion aufnimmt ... Hiernach darf also der etwas größere prozentische Salzgehalt des Blutes .... zum wesentlichen anatomisch-chemischen Substrate der Blutarmut gerechnet werden“. Daß in unserem Falle das Blut einen starken Eiweißverlust erlitten, zeigt der geringe Trockengehalt. Der erhöhte Salzgehalt ist also nur eine Folge hiervon. Aber auch zwischen Wassergehalt und Salzgehalt des Blutes bestehen Beziehungen, da nach Falck Chlorateinspritzungen und besonders Kochsalzeinspritzungen (beim Kaninchen) eine Eindickung des Blutes zur Folge haben.

Die weitere chemische Untersuchung des aus dem Blute dargestellten Ätherextraktes in unserem Falle ergab nun zunächst, daß der Gehalt an freien Fettsäuren sehr gering war. Es wurde zweimal die „Säurezahl“, d. h. die Anzahl der Milligramme KOH, die zur Neutralisierung von 1 g des Fettgemenges erforderlich sind, bestimmt. Es wurde gefunden,

einmal, als das Präparat noch ziemlich frisch war: 1,8, ein anderesmal nach längerem Stehen: 3,7. Jedenfalls folgt daraus, daß nur ein sehr geringer Teil des Ätherextraktes aus freien Fettsäuren besteht.[1])

Um nun den Gehalt von Fettsäuren überhaupt festzustellen wurde die „Versteifungszahl" bestimmt, d. h. die Anzahl Milligramme KOH, die zur vollständigen Verseifung von 1 g Fett erforderlich sind. Es wurden zwei Bestimmungen gemacht und es ergab

Analyse a:	185,5
„ b:	185,1
im Mittel also	185,3

Die Verseifungszahl von Stearin ist 189, von Oleïn 190, Palmitin 210, die in unserem Falle erhaltene Verseifungszahl von 185,3 ist also verhältnismäßig niedrig. Es mußte hieraus der Schluß gezogen werden, daß der Ätherextrakt nicht bloß aus Neutralfetten bestehe, sondern noch eine andere ätherlösliche Substanz enthalte. In der Tat ergab sich denn auch ein nicht unbeträchtlicher Gehalt an Cholestearin. Ohne eine genaue quantitative Bestimmung durchzuführen, konnte doch soviel festgestellt werden, daß in dem Ätherextrakt mindestens 2,605 pCt. Cholestearin enthalten waren. Denn aus 2,4 g Ätherextrakt gelang es 62,5 mgr ganz reines krystallinisches Cholestearin zu isolieren.

Das Gesamtblut enthielt also mindestens 0,478 pCt. Cholestearin. Der Cholestearingehalt des Blutes beträgt normalerweise nach

Maly	in den Blutkörperchen	0,05 pCt.
	im Serum	0,02—0,23 pCt.
A. Flint	im normalen Blut	0,0445—0,0751 pCt.
	bei Lebercirrhose	0,185 pCt
Pagès u. Ritter	(beim Hunde)	0,0928 pCt.

Die Menge des Cholestearins überschreitet also in unserem Falle weit den normalen Befund, sie beträgt fast das Zehnfache desselben. Wie außerordentlich hoch dieser Cholestearingehalt ist, ergibt sich daraus, daß Pagès nach Verlegung des Ductus choledochus (durch Einspritzung von schwefelsaurem Eisenoxydul) beim Hunde ein Ansteigen des Cholestearingehaltes im Blute auf 0,396 pCt. beobachtete. Der Gehalt in unserem Falle ist also noch wesentlich höher.

Nirgends — mit einer einzigen Ausnahme — habe ich

[1]) Möglicherweise waren in vivo überhaupt keine freien Fettsäuren im Blute vorhanden.

bisher in der Literatur einen so abnorm hohen Cholestearingehalt des Blutes bei Lipämie oder auch bei Diabetes angegeben gefunden. Der Grund ist wohl sicherlich der, daß zu selten darauf untersucht wurde. Sion und Lecanu allerdings fanden in dem milchweißen Serum eines Dyspnoischen 11,7 pCt. Fett, wovon 10,8 pCt. Cholestearin gewesen sein sollen (?!). Chatin und Sandras fanden bei Lipämie in dem Blutfett, dessen Menge sich in ihrem Fall auf 6,05 pCt. belief, 1,23 pCt. Cholestearin, sodaß also das Gesamtblut einen Cholestearingehalt von 0,0744 pCt. darbot, eine Zahl, die vom Normalgehalt nicht wesentlich abweicht.

Es scheint mir die Feststellung dieses abnormen Cholestearingehaltes in unserem Fall nicht ohne Bedeutung zu sein. Die Cholesterämie ist von Flint und K. Müller für das Zustandekommen der Urämie vor allem auf Grund experimenteller Untersuchungen verantwortlich gemacht worden, doch sind, wie ich glaube, die diesbezüglichen Beweise von Krusenstern vollständig widerlegt worden. Die Cholesterämie scheint mir auch in unserem Falle nur in anderer Hinsicht bedeutungsvoll zu sein, wie wir noch sehen werden.

Um nun noch über den Gehalt von Oleïn eine Vorstellung zu gewinnen, wurde die Hüblsche Jodzahl ermittelt. Dieselbe war nach

Analyse a: 61,4
„ b: 59,8
im Mittel also 60,6

Hieraus ist zu schließen, daß der Ätherextrakt 67,5 pCt. Ölsäure enthält. Ähnliche Zahlen für den Ölsäuregehalt sind auch sonst schon beim Menschenfett gefunden worden. So fand z. B. O. Schulz im Fett eines menschlichen Lipoms 64,58 pCt. Ölsäure. Dieses Lipomfett enthielt 7,31 pCt. freie Fettsäuren, 92,69 pCt. Neutralfette, aber nur Spuren von Cholestearin. Meist ist allerdings der Ölsäuregehalt des menschlichen Fettes ein höherer (s. u. S. 85).

Die einzige genauere chemische Analyse des Blutfettes bei Lipämie, die ich in der Literatur fand, ist die von Chatin und Sandras. Dieselben fanden in 100 Teilen Fett 1,23 Cholestearin, 66,5 Oleïn und 32,2 Margarin. Die Zahl des Oleïngehalts kommt der in meinem Falle gefundenen auffallend nahe. Zaccarelli und Bertazzi fanden im Serum eines unter heftiger Dyspnoe erkrankten Potators 4 pCt. eines krystallisierbaren und 6 pCt. eines öligen Fettes.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß auch versucht wurde, den Zuckergehalt des Blutes mittels der Gährungsprobe zu bestimmen. Die Kohlensäurebildung war aber nicht stärker als in dem mit normalen Blut beschickten Kontrollröhrchen. Da jedoch diese Probe erst einige Tage nach der Sektion vorgenommen wurde, lassen sich hieraus leider keine Schlüsse mehr ziehen.[1])

Das Ergebnis dieser chemischen Untersuchungen läßt sich also dahin zusammenfassen, daß das Blut im vorliegenden Diabetesfalle bei sehr hohem Fettgehalt und niedrigem spezifischem Gewicht zugleich sehr arm an Wasser und Eiweißsubstanzen und reich an Salzen ist. Es enthalten in unserem Falle 100 g Blut:

69,636 g	Wasser,	unter normalen Verhältnissen	78,3—79,8 g
18,129 g	Fett (Ätherextrakt)	„ „	0,1—0,2 g
11,825 g	Trockengehalt	„ „	19,8—21,6 g
99,590 g[2])			

Die Befunde anderer Autoren am lipämischen Blut widersprechen sich zum großen Teil. Die älteren (Bertazzi, Daun, Mareschka) betonen, daß Wasser- und Eiweißgehalt der Norm glichen, während Kußmaul sagt, daß er die Gesamtblutmenge vermindert und das Blut abnorm dickflüssig gefunden habe. Auch die oben angeführten Zahlen über Wasser- und Trockengehalt lassen wenig Übereinstimmung erkennen.

Die Aufgabe der histologischen Untersuchung war es nun, die mikroskopische Verteilung des Fettes in den einzelnen Organen, seine Beziehungen zu den Zellen und Geweben zu ermitteln und sodann die anatomischen Veränderungen im Körper aufzudecken.

Es wurden zu diesem Zwecke sofort nach der Sektion zahlreiche Teile der Organe, und zwar stets mehrere Stückchen aus verschiedenen Stellen eines Organs in verschiedene Flüssigkeiten gelegt (Alkohol, Formalin, Formalinalkohol, Flemmingsche Lösung, Müllersche Flüssigkeit, 1 pCt. Osmiumsäure, Sublimat-Pikrinsäure nach Rabl). Außerdem wurden die Organe frisch an Rasiermesserschnitten und Gefriermikrotomschnitten untersucht. Über das Fett in den Gefäßen konnten die letzteren beiden Methoden nur sehr ungenügenden Aufschluß geben, da der Inhalt der Blutgefäße hierbei fast stets ausfiel.

[1]) Wie eine von Herrn Prof. Dr. Leo ausgeführte Analyse ergab, enthielt das Blut unseres Falles keine Spur Glycerin (vgl. Leo, Zur Kenntnis des Fettumsatzes im Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 49.

[2]) Dieser kleine Fehler erklärt sich leicht daraus, daß die einzelnen Zahlen aus Analysen verschiedener Blutproben gewonnen wurden.

Aus dem Sektionsprotokoll ist zu ersehen, daß makroskopisch geringe Verschiedenheiten in der Verteilung des Milchblutes beobachtet wurden. Schon mit bloßem Auge konnte man sehen, daß das Blut der Gehirngefäße, der Blutleiter der Dura fettreicher war als das Herzblut, was auch durch die chemische Untersuchung bestätigt wurde. Ich kann dem jedoch keine weitere Bedeutung beimessen, wie Degenhardt, Graupner, Zaudy dies tun; vor allem darf man, wie ich glaube, hieraus nicht schließen, daß diese ungleiche Verteilung schon ante mortem bestanden habe. Auch in unserem Falle — das beweist das Augenspiegelbild — hat die Lipämie offenbar längere Zeit bestanden und da ist eine sehr verschiedene Fettverteilung im Blute nicht anzunehmen, weil hieraus doch schwere Störungen der Zirkulation sich hätten ergeben müssen, bezw. ihr hätten zu Grunde liegen müssen. Die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen von langdauernder und völlig ausheilender Lipämie beweisen, daß während des Lebens der Kreislauf durch den abnormen Fettgehalt im Blute nicht merkbar behindert ist. Aus diesem Grunde ist eine so verschiedene Fettverteilung während des Lebens garnicht denkbar, denn selbst wenn das Fett immer wieder nur von einer Stelle aus in den Blutstrom gelangte, muß doch bei unbehindertem Kreislauf sehr bald eine gleichmäßige Verteilung stattfinden — wie wir dies ja auch bei dem aus dem Ductus thoracicus in das Blut ergossenen Chylus sehen. Für die normalen Verhältnisse liegen genaue Untersuchungen von Röhmann und Mühsam vor, welche zu dem Schlusse kamen: „Jedenfalls ist so viel sicher, daß bei ungestörter Zirkulation ein Unterschied im Fettgehalt des Blutes der Arteria carotis und Vena femoralis nicht nachzuweisen ist.“

Das Blut selbst bot mikroskopisch den schon wiederholt beschriebenen, für Lipämie charakteristischen Anblick. Bei schwacher Vergrößerung sieht man die Erythrocyten in einem hellen Serum; letzteres sieht bei starker Vergrößerung trübe, matt aus, als ob ein zarter Nebel darüber läge, doch lassen sich Körnchen darin nicht mit Sicherheit auffinden, und erst bei Betrachtung mit Ölimmersion löst sich dieser Hauch in eine dichte Wolke zahlloser kleinster Pünktchen auf, die auch jetzt noch eben an der Grenze der Sichtbarkeit stehen. Daß dies Fetttröpfchen sind,

läßt sich leicht nachweisen. Bei Ätherzusatz schwinden sie sofort und das Serum wird vollständig klar. Ob sich auch in den Leukocyten Fettkörnchen befanden, kann ich nicht angeben; größere waren jedenfalls nicht darin. Ganz kleine glaube ich in geringer Zahl darin gesehen zu haben, aber diese können auch aufgelagert gewesen sein; bei dem alles erfüllenden Emulsionsnebel des Serums ließ sich das nicht entscheiden. In den Gerinnseln fanden sich die Fetttröpfchen wieder in feinster Emulsion zwischen ein zartes Fibrinfadennetz eingelagert.

Zum mikroskopischen Nachweis des Fettes stehen uns nun vor allem zwei Reagentien zur Verfügung: die Osmiumsäure und die spezifischen Fettfarben (Sudan III und Scharlach-R.). Ich habe beide in ausgedehntem Maße angewandt.

Hierbei stellte sich nun vor allem die auffallende Tatsache heraus, daß bei der Osmiumsäurebehandlung — gleich, ob dieselbe rein in 1 procent. Lösung oder ob sie in der Flemmingschen Mischung angewandt wurde — ein großer Teil des Fettes der Beobachtung vollständig entging, vor allem der weitaus größte Teil des in den Blutgefäßen vorhandenen Fettes. Etwas mehr Fett schwärzte sich bei nachfolgender Alkoholhärtung oder nochmaliger Osmiumbehandlung (sekundäre Osmierung), aber auch hierbei blieb gerade das Blutfett zum größten Teil ungeschwärzt (Taf. III, Fig. 7). Daß der Grund hierfür nicht in mangelhaftem Eindringen der Osmiumsäure in die Organstückchen zu suchen ist, geht daraus hervor, daß sehr häufig noch zahlreiche, von der Oberfläche des Präparates ziemlich entfernte Fetttröpfchen intensiv geschwärzt sind, während das Fett in einem ganz oberflächlich verlaufenden Blutgefäß keine Spur von Schwärzung aufweist. Dieses Fett konnte ich dann (Taf. III Fig. 6 u. 7) durch nachfolgende Sudanbehandlung noch schön zur Darstellung bringen.

Mit Osmiumsäure schwärzten sich in unserem Falle stets: die Fetttröpfchen in den Epithelien der Hodenkanälchen und des Pankreas und ein Teil des Fettgewebes. Ungeschwärzt blieben — auch bei sekundärer Osmierung — der größte Teil der Fetttröpfchen in den Epithelien der Harnkanälchen, der größie Teil der Fetttröpfen in der Leber, der weitaus größte Teil des Blutfettes und die zarten Fetttröpfchen im Bindegewebe, vor allem alles Fett, das in sehr kleinen Tröpfchen, sozusagen staubförmig vorhanden war. Daß dies der einzige Grund für das Ausbleiben der Osmiumfärbung war, glaube ich jedoch nicht. Soviel steht jedenfalls fest, daß die Osmiumsäurebehandlung eine absolut unzulängliche Methode des Fettnachweises ist; ohne die Sudanfärbung hätte ich in unserem Falle von Lipämie kaum eine auch nur annähernd richtige Vorstellung von der Fettverteilung im Körper erhalten können. Ähnliche Beobachtungen über die Osmiumsäure

als Fettfärbemittel haben Kischensky und Rosenthal gemacht. Hierzu kommt noch, daß schon Heidenhain feststellte, daß keineswegs alles Fett ist, was sich mit Osmiumsäure schwärzt. Die diesem widersprechenden Beobachtungen von Handwerck über den Wert der Sudanfärbung beruhen, wie bereits Rosenthal nachgewiesen hat, auf mangelhafter Technik.

Ich bediente mich daher vor allem der Sudanfärbung, die mit Hämatoxylinkernfärbung verbunden wurde. Wie zu erwarten, zeigte dieselbe (auch Scharlach-R. ergab dieselben Resultate) einen enormen Fettreichtum in allen Blutgefäßen. Dieselben sind mit Fett derartig angefüllt, daß bei der Färbung desselben alle anderen Blutbestandteile im mikroskopischen Bilde meist völlig zurücktreten; vor allem sind in den Gefäßen bei der Sudanfärbung die roten Blutkörperchen meist vollständig verdeckt. Das Fett sieht zwar auch bei der Färbung meist etwas körnig aus, doch liegt es fast stets in den Gefäßen so dicht, daß das Lumen von einer gleichmäßigen Fettmasse ausgefüllt zu sein scheint. Nur an kleinen Kapillaren sieht man zuweilen, daß auch in den Gefäßen das Fett aus zahllosen kleinsten Fettkörnchen besteht. In diesen sind dann die Fettmassen häufig durch rote Blutkörperchen unterbrochen, deren Ränder dann wiederum von feinsten Fetttröpfchen besetzt sind, sodaß sehr zierliche Bilder entstehen (Taf. IV, Fig. 12).

Durch diese gleichmäßige Ausfüllung der Kapillaren mit dem durch Sudan rotgefärbten Fett erhielt ich nun von den verschiedenen Organen zuweilen Bilder, die den bestgelungenen Injektionspräparaten an die Seite gestellt werden können. Der hierdurch aufgedeckte Reichtum an Kapillaren war oft erstaunlich, z. B. stellt Fig. 11 auf Tafel IV ein Kapillarnetz des Herzens bei starker Vergrößerung dar. Wenn man bedenkt, daß zwischen je zwei dieser Kapillaren meist nur die Breite einer Herzmuskelfaser liegt, so erhält man ein Bild von dem ungeheuren Kapillarreichtum der Herzmuskulatur.[1]) Es gibt in unserem Falle die Sudanfärbung genau dieselben Bilder von der Menge, den Anastomosen und der eigentümlichen Verzweigung der Herz-

[1]) Auch dies Bild entstammt einem Präparat, das zunächst mit Flemmingscher Lösung behandelt und dann erst mit Sudan gefärbt wurde. Das gezeichnete Kapillarnetz zeigt keine Spur Schwärzung, sondern ist durchweg gelbrot gefärbt; die Osmiumsäure hatte es nicht zum Vorschein gebracht.

kapillaren, wie sie mein verehrter Chef, Herr Prof. Dr. Koester schon seit Jahren an Injektionspräparaten in seinen Vorlesungen zeigt und die er mit „sturmgepeitschten Weiden“ vergleicht. Auch an anderen Organen war dieses gewaltige Zutagetreten von Kapillaren durch die Sudanfärbung [1]) sehr auffallend. Während man z. B. im Pankreas bei der Giesonfärbung (Taf. IV, Fig. 9 u. 10) nur selten mit Mühe eine Kapillare erkennt, sieht man bei der Sudanbehandlung (Taf. III, Fig. 7) zahlreiche derselben an jeder Stelle des Präparates die Drüsenläppchen umspinnen. Daß andrerseits nicht jede Kapillare im ganzen Körper mit Fett angefüllt ist, ist selbstverständlich, denn der Blutstrom in den Kapillaren ist schon unter normalen Verhältnissen während des Lebens ein sehr wechselnder, die Blutsäule ist häufig unterbrochen, umsomehr ist dies natürlich an der Leiche der Fall. Wesentliche Verschiedenheiten der Fettverteilung im Blute waren mikroskopisch nicht nachzuweisen. Die Kapillaren, Venen und Arterien der Brust- und Bauchorgane, des Gehirns und Rückenmarks, der Muskeln, kurz aller untersuchten Teile sind im allgemeinen gleichmäßig mit Fett angefüllt, vgl. die Figuren 1, 2, 3, 4, 6, 7 und 11 auf Tafel III und IV.

Bei Betrachtung derselben hat man sofort den Eindruck einer ausgedehnten und hochgradigen Fettembolie. Es ist denn auch die Fettembolie bei der Diabeteslipämie zur Erklärung vieler Erscheinungen hervorgezogen worden.

So erwägt Kußmaul in dem von ihm beobachteten Fall die Möglichkeit, daß die kleinen hämorrhagischen Lungeninfarkte, welche sich bei der Sektion vorfanden, von der Lipämie und dadurch hervorgerufenen Fettembolie herrührten, weil eine andere Ursache nicht aufzufinden war. Eine größere Bedeutung legen Sanders und Hamilton der Lipämie bei. Sie wollen in ihren 3 Fällen das Coma diabeticum durch Lipämie und Fettembolie der Lungenkapillaren und kleineren Äste der Lungenarterien erklären und nehmen also als Todesursache Fettembolie der Lungengefäße an. Auf demselben Standpunkte steht Starr, der über einen ähnlichen Fall mit Fettembolie in Lungen, Leber

[1]) Diese Beobachtungen waren für mich der Anlaß zur Auffindung des neuen Gefäßinjektionsverfahrens mit Milch, das ich bereits im Centralblatt für Patholog. Anatomie, 1902, No. 24 mitgeteilt habe.

und Nieren und chronischer interstitieller Nephritis und Hepatitis berichtet. Er erklärt das Coma in seinem Falle durch langsame Kohlensäureintoxikation infolge von Fettembolie der Lungengefäße; doch gibt er zu, daß auch eine am Ende der Krankheit aufgetretene Pneumonie die terminalen Erscheinungen erklären könne. Diesen schließen sich noch Fraser und Logan, sowie Coats in der Auffassung der Lipämie als Ursache der Fettembolie an.

Ihnen sind schon früher andere Autoren entgegengetreten, insbesondere wurde der Behauptung, daß die Fettembolie die Ursache des Coma bei Diabetes sei, scharf widersprochen, so von Taylor (2 Fälle von Lipämie ohne Fettembolie), Hertz, Frerichs (400 Diabetesfälle ohne Fettembolie), Bond, Fitz, Windle (unter 333 Diabetesfällen nur 3 mit Fettembolie) und Dreschfeld (2 mal Fett in größeren Mengen unter 16 Fällen). Mackenzie stellte fest, daß sich beim diabetischen Coma keineswegs immer ein Blut von milchartiger Beschaffenheit finde und behauptete, daß selbst große Mengen von Fett noch keine Fettembolie zu bewirken brauchten.

In neuerer Zeit hat Ebstein die Lipämie und Fettembolie mit dem Coma diabeticum wieder in Verbindung zu bringen versucht. Er sagt darüber (S. 198—200): „Die Folgen dieser Lipämie beim Diabetes sind offenbar in einzelnen Fällen die allerverhängnisvollsten. Abgesehen davon, daß dieselbe durch Verstopfung von Lungengefäßen mit Fett zahlreiche kleine hämorrhagische Lungeninfarkte veranlassen zu können scheint, sehen wir auch, daß, wo solche Infarcierungen mit Fett eintreten, dieselben in sehr verbreiterter Ausdehnung die Verzweigungen und Kapillaren der Art. pulmonalis in derselben Weise, wie dies bei der Fettembolie gelegentlich geschieht, obturieren können“. Und weiter (S. 200): „ich kann mir nicht versagen, die Vermutung in bescheidenster Weise auszusprechen . . . ., ob nicht die Nekrose der Nierenepithelien etwa auch durch embolische Verstopfung der Nierengefäße durch Fett bedingt sein könne“. In einer weiteren Arbeit begründet Ebstein diese Ansichten noch ausführlicher, kommt aber selbst zu dem Schluß (2, S. 584): „Sehen wir uns . . . die Lipämie und die Fettembolie beim Diabetes mellitus an, so werden wir zunächst den Satz aufstellen

dürfen, daß die Lipämie auch hier nicht eine Fettembolie, bezw. eine Fettthrombose der Gefäße zur Folge haben braucht. Letztere wird nur dann auftreten können, wenn das Fett in hinreichend großen Tropfen vorhanden ist". Und weiter (S. 585): „Unsere Patientin zeigte die auffallend großen, von Kußmaul zuerst beschriebenen Atembewegungen, welche sofort an die Möglichkeit einer Fettembolie denken lassen. Was den Anteil anlangt, welchen die Verstopfung der Gefäße mit Fett an dem Zustandekommen des dieabetischen Coma hat, so wird man sich gewiß vorstellen dürfen, daß, wofern in den Gehirngefäßen eine reichlichere Menge von Fettcylindern sich befindet, sie der Entwicklung komatöser Zustände Vorschub leisten können." Dieser Auffassung Ebsteins schließt sich Degenhardt an. Ersterer beruft sich übrigens noch, um seine Ansicht zu stützen, auf die von Sanders und Hamilton ihrer Arbeit beigegebenen Abbildungen, deren richtige Deutung jedoch Naunyn (S. 302) bezweifelt.

Deutlichere Bilder von Fettembolie wie in unserem Falle (vgl. die beigegebenen Abbildungen) habe ich allerdings kaum gesehen, ich betone aber Bilder! Zwar sind hier, wie bei der Fettembolie, die Kapillaren vollgepfropft mit Fett, das beweist aber nicht, daß während des Lebens schon eine Verstopfung des Gefäßes vorhanden gewesen ist. Es ist direkt unmöglich, dies in unserem Falle anzunehmen, da dann in allen großen und kleinen Gefäßen des Körpers eine sozusagen fast ununterbrochene Fettembolie vorhanden gewesen sein müßte. Aber auch der mikroskopische Befund des Fettes selbst widerspricht dieser Annahme. Bei der Fettembolie sehen wir die geformten Fettmassen in den Gefäßen, z. B. in der Lunge, bei der Lipämie dagegen finden wir das Fett stets und überall in staubförmig feiner Emulsion. Ich kann nicht einsehen, wie diese feinsten Körnchen eine Embolie hervorrufen sollen, sie sind doch tausendmal kleiner als die roten Blutkörperchen, die doch auch keine Embolie erzeugen. Ebstein (2, S. 582) beruft sich für die Annahme der Möglichkeit einer lipämischen Fettembolie auf die Beobachtung Kußmauls, „welcher in der milchigen Schicht des Blutes einer an Diabetes mellitus gestorbenen Frau zahlreiche Fetttröpfchen von kaum sichtbarer

bis zu Amylumkorngröße sah ... Diese amylumkorngroßen Fetttropfen waren also sicher hinreichend groß genug, um kleine Gefäße zu verstopfen, was freilich die von kaum sichtbarer Größe, die selbst bei stärkster Vergrößerung nur wie feinster Staub erscheinen und auf diese Weise garnicht sicher als Fett erkannt werden können, nicht zu tun im stande sind". Alle Beobachtungen haben aber bisher bei der Lipämie als charakteristisch gerade die unendlich feine Verteilung des Fettes im Blute angegeben; nicht einmal Zusammenballung der Körnchen zu einzelnen Haufen findet sich, und Bleibtreu sagt (S. 364): „Es handelt sich hier um eine Emulsion von solcher Feinheit, wie ich mich nicht erinnere, sie sonst jemals gesehen zu haben. Ich glaube, daß selbst geübte Mikroskopiker bei oberflächlicher Beobachtung dieser Blutpräparate den Emulsionscharakter des Serums übersehen haben würden." Wie berechtigt dieser Ausspruch Bleibtreus ist, das zeigen am besten die Worte Virchows (2, S. 138): „Ich habe ganz opalines, weißlich aussehendes Blutserum von Schwangeren untersucht, in dem das Mikroskop auch bei starker Vergrößerung keine Spur körperlicher Teile erkennen ließ, welches dagegen beim Schütteln mit Äther schnell klar wurde und wo sich nach der Verdampfung des Äthers reichlich Fett absetzte." Virchow konnte also mit den damaligen Hilfsmitteln die Emulsionsnatur dieses Serums überhaupt nicht erkennen. Allerdings ist es hierbei nötig, daß das Blut frisch untersucht wird. Die Untersuchung des Leichenblutes ist hier vollkommen unmaßgeblich, ganz besonders, wenn, wie in dem Kußmaulschen Falle, die Sektion erst volle 30 Stunden nach dem Tode und die mikroskopische Untersuchung des Blutes gar erst einen Tag nach der Sektion vorgenommen wird! Es ist also nicht mehr zweifelhaft, wo hier die Fehlerquelle liegt. In meinem Falle bot während des Lebens das sofort nach der Entnahme frisch untersuchte Blut genau das Bild, wie es Bleibtreu beschreibt, und selbst das Leichenblut, das zum Teil schon während der allerdings bereits 7 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion untersucht wurde, zeigte hierin noch keine Änderung. Am nächsten Tage allerdings waren in dem Blute bereits mäßig zahlreiche größere Fetttropfen zu sehen, die in den folgenden Tagen an Größe und Zahl zunahmen.

Eine so feine Emulsion, wie sie also tatsächlich bei Lipämie stets vorliegt, kann aber — das gibt Ebstein selbst zu — keine Fettembolie verursachen. Aus demselben Grunde muß ich Degenhardt widersprechen, wenn er sagt (S. 32): „In unserem Falle . . . sind in verschiedenen Organen, wie Lunge, Nieren, Leber, Gehirn Verstopfungen von Gefäßen beobachtet worden, und zwar teils durch einzelne große Tropfen, teils durch wurstartige Gebilde . . . Die Verstopfungen von Gehirn- und Lungengefäßen können zu dem Koma und zu der Störung der Atmung in Beziehung gebracht werden. Wodurch ist nun die Verlegung der Gefäßlumina zustande gekommen? Erstens durch Adhärenz, . . ., zweitens durch Embolie . . .“ Die Beobachtung solcher wurstförmiger Fettgebilde in den Gefäßen der Leiche und vor allem am gehärteten Präparat (vgl. die Abbildungen zu dieser Arbeit, stärker wird sie wohl auch Degenhardt nicht beobachtet haben) beweisen noch garnichts für eine Verstopfung der Gefäße während des Lebens. Hätte Degenhardt sofort nach dem Tode das Blut in diesen Gefäßchen untersucht, so hätte er sich zweifellos davon überzeugen können, daß auch hier das Blut flüssig und das Fett in feinster Emulsion sich befand. Auch Graupner sieht die „großen wurstförmigen Fettgebilde“, die sich übrigens bei der Lipämie stets noch durch feine Körnelung von den bei Fettembolie beobachteten unterscheiden, ohne weiteres für Fettembolien an. Senator endlich sieht sogar die dem Diabetes angeblich eigentümliche Fettinfiltration der basalen Nierenepithelsäume als durch Fettembolie der Nierenkapillaren bedingt an.

Einen weiteren sicheren Beweis, daß die Lipämie an und für sich nicht zu Embolien führt, sehe ich in einer Reihe klinischer Beobachtungen, die wochenlang hindurch während des Lebens hochgradige Lipämie feststellten, ohne schwere Krankheitserscheinungen (vgl. Speck u. a.). Auch unser Patient befand sich relativ wohl, als schon 16 Tage vor dem Tode die Augenspiegeluntersuchung die hochgradige Blutveränderung nachwies. Zweifellos hat also auch hier die Lipämie lange Zeit schon bestanden, ehe Koma und Tod eintraten. Ein solch langes Bestehen wäre aber undenkbar, wenn die Lipämie zu Gefäßverstopfungen führte, und noch weniger könnte man dann annehmen, daß die Lipämie wieder völlig vorübergehen kann,

eines Coma diabeticum beschleunigen könnte, wäre nicht unmöglich. Es läßt sich denken, daß die Zellentätigkeit unter einer so abnormen Blutmischung leiden wird, und als ein Hinweis auf die Folgen dieser abnormen Blutbeschaffenheit kann in unserem Falle vielleicht die so rasch aufgetretene Amblyopie gelten. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir, zumal mit Rücksicht auf das Ergebnis der Augenspiegeluntersuchung, ihr Auftreten mit der Lipämie in Verbindung bringen. Daß Amblyopie nicht bei den anderen Lipämiefällen beobachtet wurde, beweist nichts gegen den Zusammenhang, finden wir doch auch bei Nephritis oder Eklampsie nur in den schwersten Fällen Augenstörungen und zweifeln nicht an dem kausalen Zusamenhang. Da nun in unserem Falle ein anderer Anhaltspunkt für das Zustandekommen der Amblyopie fehlt, so werden wir dieselbe wohl auf die schwere Lipämie zurückführen können. Ebenso ist es natürlich nicht unmöglich, daß die lipämische Blutbeschaffenheit den Stoffwechsel der Ganglienzellen schädlich beeinflußt und so ein schnelleres Eintreten des Coma diabeticum herbeiführen kann, als dessen Ursache wir die Lipämie nicht ansehen können. Doch sind dies nur Vermutungen, die wir in Ermangelung eines Besseren anstellen, aber bisher nicht beweisen können.

Kehren wir nunmehr zur morphologischen Betrachtung des Blutes in unserem Falle zurück, so lassen sich noch einige andere, wenn auch nicht gerade sehr wesentliche Abweichungen von der Norm feststellen. Daß zunächst bei so niedrigem Eiweißgehalt des Blutes die Zahl der Erythrocyten (während des Lebens wurde sie leider nicht bestimmt) wie bei jeder schweren Anämie so auch in unserem Falle wesentlich unter der Norm liegt, ist klar. Man sieht demgemäß in den Gefäßen auch bei Formalinfixierung nur sehr wenig rote Blutkörperchen. Dieselben zeigen im übrigen keine Abweichungen in Form und Größe, insbesondere keine Poikilocytose. Der Verlust der Eosinophilie der roten Blutkörperchen soll für Diabetes mellitus charakteristisch sein. Es ist dies zuerst von Bremer beobachtet und von Lepine, Lyonnet, H. Strauß, Loewy u. a. bestätigt worden, ja Bremer behauptet, hieraus sogar die Diagnose auf Diabetes oder Glykosurie stellen zu können. Auch in unserem Falle fand

ich, daß die roten Blutkörperchen (frisch wurden sie leider nicht daraufhin untersucht) bei Härtung der Organe in Formalin, Alkohol oder Flemmingscher Lösung sich mit Eosin nicht färbten; dagegen nahmen sie bei Behandlung in Sublimat-Pikrinsäure — Alkohol das Eosin sehr gut an und waren leuchtend gefärbt.

Eür eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen, wie sie Graupner bei Lipämie annimmt, habe ich Anhaltspunkte in unserem Falle nicht finden können. Nicht einmal besondere Anhäufungen von Leukocyten an einzelnen Stellen, worauf z. B. Degenhardt die Graupnersche Angabe von Leukocytose zurückzuführen sucht, habe ich finden können. Kurz es scheint mir, daß eine wesentliche Vermehrung der Leukocyten nicht an und für sich zum Krankheitsbilde der Lipämie gehört. Die Blutbefunde früherer Beobachter sind:

Gumprecht (Alkohollipämie)
3,3 Mill. Erythrocyten, 125 000 Leukocyten.
Wagner (Alkohollipämie)
3,3—3,8 Mill. „ 11 500—20000 „
Graupner (Diabeteslipämie) ? „ Vermehrung ohne genaue Angabe.
Zaudy (Diabeteslipämie)
normale Menge „ 5700 Leukocyten.
Starr (Diabeteslipämie)
4,205 Mill. „ 50 000 „

Wir können hieraus höchstens entnehmen, daß bei Lipämie meist die Zahl der roten Blutkörperchen vermindert ist.

Ich komme nunmehr zu den Einzelheiten des histologischen Befundes in unserem Falle.

Die Gefäßwände zeigten keine Veränderungen, insbesondere keine Anzeichen von Arteriosklerose. Hier und da finden sich auch Fettkörnchen in der Gefäßwand selbst, vor allem auch in den Endothelien. Im allgemeinen scheinen die Gefäße unter der abnormen Blutbeschaffenheit nicht gelitten zu haben. Nur im Parenchym des linken Hodens und unter dem Endokard fanden sich einige kleine kapilläre Blutungen.

Das Bindegewebe ist an zahlreichen Stellen von zartesten Fetttröpfchen durchsetzt, besonders im Herz-, Leber- und Hodenbindegewebe findet sich sehr viel Fett. Figur 4 auf Tafel III gibt ein Bild hiervon.

Man wird beim Anblick dieses Bildes verstehen, daß ich diese Veränderung als eine gleichmäßige fettige Degeneration des Protoplasmas der Bindegewebszellen bezeichnen möchte. In dieser Weise ordnen sich ja doch bei der gewöhnlichen Fettablagerung in der Bindegewebszelle die Fetttröpfchen nie an.

Das Fettgewebe, — soweit solches überhaupt noch vorhanden war (s. Sektionsprotokoll) —, bot schon makroskopisch alle Zeichen hochgradiger Atrophie. Es hatte ein graues, gallertig-ödematöses Aussehen. Mikroskopisch bietet es ebenfalls das Bild der Atrophie dar. Die Zellen enthalten zum Teil gar kein Fett mehr, zum anderen Teil haben die darin enthaltenen Fetttropfen eine unregelmäßige, eckige oder halbmondförmige Gestalt, sie sehen wie angenagt aus. Mit Osmiumsäure färbt sich nur ein Teil dieses Fettes, und färbt man die osmierten Schnitte mit Sudan, so erhält man merkwürdige Bilder (Taf. III, Fig. 6). Die Fetttropfen sind zum Teil schwarz, an den Rändern aber gelbrot gefärbt, oder sie sind zur Hälfte schwarz und zur anderen Hälfte rot gefärbt, kurz, es hat den Anschein, als ob die Fetttropfen vom Rande her langsam in die Fettart verwandelt würden, die im Blute kreist und auch die Osmiumfärbung nicht annimmt, denn wir sehen, daß die im Fettgewebe verlaufenden Kapillaren und größeren Gefäße ebenfalls nur mit Sudan sich färbendes Fett enthalten. Ich will natürlich nicht behaupten, daß das Bild unbedingt so gedeutet werden müsse, aber diese Deutung ist doch, wie mir scheint, die einfachste und nächstliegende.

Gehen wir nunmehr zu den einzelnen Organen über, so zeigt das Herz makroskopisch, — abgesehen von der Atrophie des perikardialen Fettgewebes — keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Es stand an der Leiche in Diastole, und unter dem Epikard fanden sich einige kleine Blutungen. Mikroskopisch fand sich zunächst in mäßiger Menge in dem den Muskelkernen anliegenden Protoplasma ein gelbes, keine Eisenreaktion gebendes Pigment und an derselben Stelle fanden sich in allen untersuchten Teilen des Herzens Fettkörnchen in großer Anzahl (Taf. IV, Fig. 14). Zwar ließen sich dieselben bei der Sudanfärbung nicht immer mit Sicherheit von den schon von Natur ähnlich gefärbten Pigmentkörnchen unterscheiden, aber allein schon die große Vermehrung derselben bei Sudanbehandlung zeigt, daß zweifellos hier Fettkörnchen in Menge vorhanden sind. Die Muskelfasern selbst zeigen wohlerhaltene Querstreifung und nur hier und da liegen einmal einige wenige Fettkörnchen in denselben.

Die Lungen (s. Taf. III, Fig. 3) zeigen, abgesehen von dem enormen Fettreichtum der Kapillaren keine Abweichungen von der Norm. Fetttröpfchen finden sich auch hier im Bindegewebe, sowie in den Alveolarepithelien.

Die Milz zeigt ziemlich stark entwickeltes Bindegewebe und ist überall von Fetttröpfchen durchsetzt. Außerdem findet sich in ihr eine reichliche Ablagerung von gelbem Pigment, welches ausnahmslos die Eisenreaktion gibt, also Blutpigment ist.

Von großer Wichtigkeit erschien mir natürlich die Untersuchung des Pankreas (Taf. III u. IV, Fig. 7, 9 und 10). Dasselbe bot makroskopisch (s. Sektionsprotokoll) zwar keine sehr in die Augen fallenden Abweichungen, aber es waren an ihm doch schon mit bloßem Auge die Zeichen der Atrophie zweifellos zu erkennen. Mikroskopisch fanden sich in den bei frischer Untersuchung sehr trübe aussehenden Drüsenzellen große und kleine Fetttröpfchen, die sich ausnahmslos mit Osmiumsäure schwärzten (Taf. III, Fig. 7). Nun konnte ich mich allerdings davon überzeugen, daß auch im normalen Pankreas in den Drüsenzellen kleine Fetttröpfchen in mäßiger Anzahl vorkommen, aber in unserem Falle ist die Zahl derselben doch schon so groß, daß man wohl eine nicht unerhebliche Schädigung des Zellenlebens hier annehmen muß. Eine vollständige fettige Degeneration läßt sich allerdings nicht annehmen, da die Zellkerne sich, wenn auch manchmal schwer, so doch regelmäßig gut und gleichmäßig färbten, auch sonst weder Kern noch Protoplasma — am gefärbten Präparat — irgend eine Veränderung erkennen ließen. Auch eine Pigmentierung ließ sich nicht nachweisen.

Das Bindegewebe der Bauchspeicheldrüse zeigt nun eine ganz diffuse, das ganze Organ befallende, stellenweise an Hochgradigkeit wechselnde Vermehrung. Die Drüsenläppchen sind durch das Bindegewebe weit auseinandergedrängt und auffallend klein, die Grenzen der Drüsenzellen meist völlig verwischt. Es ist das Bild der bei Diabetes schon wiederholt beschriebenen Pankreascirrhose (Taf. IV, Fig. 9). Jedes einzelne Drüsenläppchen ist ganz in Bindegewebe eingebettet, einzelne Drüsenzellen oder Zellhaufen sind abgetrennt (Cirrhose unicellulaire, Lemoine) und auch die Ausführungsgänge sind von sehr derbem, reich entwickeltem Bindegewebe begleitet. Deutliche Herde kleinzelliger Infiltration ließen sich jedoch nicht nachweisen.

Hochgradige Veränderungen bieten auch die Langerhansschen Zellhaufen dar (Taf. IV, Fig. 10). Ihre Zahl scheint im ganzen gegenüber der Norm vermindert zu sein. Allerdings muß man mit diesem Schluß vorsichtig sein, da ihre Verteilung im Pankreas schon normalerweise eine sehr wechselnde ist.[1] Immerhin untersuchte ich zahlreiche verschiedene Teile der Drüse und überzeugte mich hierdurch und durch Vergleichen mit normalen Pankreaspräparaten, daß tatsächlich in unserem Falle eine erhebliche Verminderung ihrer Zahl vorhanden ist. Die noch vorhandenen zeigten ein wechselndes Verhalten. Ein kleiner Teil weicht, — wenigstens morphologisch —, nicht von der Norm ab. Der größere Teil dagegen zeigt bald geringe, bald sehr hochgradige Veränderungen, die sich kurz als abnorme Bindegewebsentwicklung in den Zellhaufen bezeichnen lassen. Die spezifischen Zellen und die zahlreichen Kapillaren der Langerhansschen Zellhaufen sind zu Grunde gegangen und haben einem faserigen Bindegewebe Platz gemacht. Zum Schluß bleibt — ebenso

[1]) Hansemann, Opie, M. B. Schmidt.

wie bei der Granularatrophie der Niere an Stelle des Glomerulus —, an Stelle der Langerhansschen Insel eine bindegewebige Kugel zurück. Figur 10, Tafel IV stellt einen solchen Zellhaufen dar mit mittelstarken Veränderungen.

Was nun die Bedeutung dieser beschriebenen Veränderungen des Pankreas anbelangt, so hat man Pankreasveränderungen schon seit längerer Zeit, vor allem aber, seit es v. Mering und Minkowski gelang, durch totale Pankreasexstirpation beim Hunde schweren Diabetes mellitus zu erzeugen, mit dem Diabetes in kausalen Zusammenhang gebracht.[1]) Man hat zur Erklärung dieses Zusammenhanges die Annahme gemacht, daß das Pankreas außer seiner Funktion als Speicheldrüse noch eine spezifische, von jener anderen ganz unabhängige „innere Sekretion“ besitze und durch dieselben entweder schädliche, — Diabetes erzeugende —, Stoffe aus dem Körper entferne oder einen Körper an das Blut abgebe, der in engster Beziehung zum Zuckerstoffwechsel stehe. Letztere Vorstellung hat zur Annahme eine glykolytischen Fermentes geführt[2]) und scheint manches für sich zu haben.

Während man anfangs vor allem in der Pankreascirrhose die Ursache der Störung dieser inneren Sekretion gefunden zu haben glaubte, hat man in den letzten Jahren vor allem Veränderungen der Langerhansschen Inseln (hyaline Degeneration derselben und ähnliches) dafür verantwortlich gemacht.[3]) Hansemann will zwei Arten von Pankreasatrophie scharf geschieden wissen: 1. die einfache Atrophie, wie sie bei kachektischen Zuständen vorkommt: gleichmäßige Atrophie der Drüsenläppchen, der einzelnen Zellen und des Stromas; 2. die diabetische Atrophie, bei der die sekretorischen Zellen außer der Atrophie keine besonderen Veränderungen, besonders in reinen Fällen keine Trübungen, Fettmetamorphose oder Pigmentierung zeigen, während das Stroma der Drüse nicht zugleich atrophisch geworden ist wie bei der kachektischen Atrophie, sondern stark vermehrt ist und die durch die Verkleinerung der Drüsenläppchen entstandenen Lücken ausfüllt.

[1]) Bouchardat, Hansemann, Kasahara, Chr. Dieckhoff, Popper, Lapierre, Lemoine und Lannois, Lanceraux, Baumel, Lépine, Minkowski u. a.

[2]) Lépine und Barral, Sympson.

[3]) M. B. Schmidt, Diamare, Ssobolew, Opie, W. Schulze.

Wir sehen, daß das Pankreas in unserem Falle in die 2. Kategorie gehört, daß es aber außerdem noch Trübung und Fettmetarmophose der Drüsenzellen und eine hochgradige Veränderung, — bindegewebige Entartung —, der Langerhansschen Zellinseln zeigt. Und auf die Veränderungen der letzteren legen die neuesten Untersuchungen gerade das größte Gewicht bezügl. der Ätiologie des Diabetes. Ssobolew fand z. B. in 18 Fällen von gewöhnlicher, wenn auch noch so starker Atrophie und sonstigen hochgradigen Veränderungen des Pankreas, wenn kein Diabetes vorlag, die Langerhansschen Inseln stets gut erhalten; ebenso bei Tieren nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus, die wohl Pankreasatrophie, aber keinen Diabetes erzeugt. Hingegen fand er unter 15 Diabetesfällen 13mal starke Veränderungen, ja völliges Fehlen der Inseln. Ähnliche Schlüsse zieht Opie aus seinen Untersuchungen und behauptet, daß Pankreaserkrankungen erst dann Diabetes zur Folge haben, wenn die Langerhansschen Inseln mitergriffen werden, Diesen Untersuchungsergebnissen entspricht nun auch vollkommen die Beobachtung unseres Falles.

Wenn es auch tatsächlich scheint, als ob die Langerhansschen Zellhaufen sehr enge Beziehungen zur Entstehung des Diabetes mellitus haben, so ist es doch bisher noch nicht mit voller Sicherheit gelungen, für den Diabetes absolut typische Pankreasveränderungen nachzuweisen. Immerhin können wir, vor allem mit Rücksicht auf die übereinstimmenden Ergebnisse der zahlreichen Tierexperimente [1]), sowie die zahlreichen positiven Befunde am Pankreas bei Diabetes (nach Hansemann in 70 pCt. aller Fälle) diesen Veränderungen eine wesentliche Bedeutung nicht absprechen. Warum gerade in unserem Falle auf die Pankreasveränderungen noch besonders Gewicht zu legen ist, werden wir später noch auseinanderzusetzen haben.

Von anderen Autoren, die bei Diabeteslipämie das Pankreas untersuchten, fanden Degenhardt geringe fettige Metamorphose, Graupner Atrophie und Fettmetamorphose der Zellen sowie epitheliale Wucherungen der Drüsenausführungsgänge, aber keine Veränderung des Bindegewebes. Untersuchungen des Pankreas

[1]) v. Mering und Minkowski, Lépine, Hédon, Sandmeyer u. a.

bei anderen Arten von Lipämie als der diabetischen habe ich in der Literatur nicht auffinden können.

Die Leber (Taf. III u. IV, Fig. 1, 8, u. 13) zeigte makroskopisch eine nicht unbedeutende Vergrößerung und starken Blutgehalt. Mikroskopisch sieht man denn auch eine allgemeine, gleichmäßige und ziemlich starke Erweiterung der Kapillaren, welche mit sehr fettreichem Blute angefüllt sind. Die Zellen sind ebenso wie die Kerne von ganz verschiedener Größe, besonders bei den Kernen finden sich auffallende Größenunterschiede. Obgleich sich nun in jeder Leberzelle Fett vorfindet, haben wir hier weder makroskopisch noch mikroskopisch das Bild der gewöhnlichen Fettleber vor uns. Große Fetttropfen, wie bei dieser, finden sich hier nirgends, auch ist ein Unterschied zwischen der Fettansammlung in den Zellen etwa nach Centrum und Peripherie der Acini nirgends zu sehen. Es ist, als ob eine gleichmäßige dichte Wolke von Fettkörnchen sich über die ganze Leber gelagert hätte. Außerdem enthalten die Leberzellen eine mäßig große Menge gelblichen Pigmentes (Taf. IV, Fig. 8), welches zum Teil die Eisenreaktion gibt.[1]) Auch in den Kupfferschen Sternzellen findet sich hier und da eisenhaltiges Pigment. Im übrigen zeigen die Zellen keine Abweichungen von der Norm, insbesondere ließen sich nirgends Kernnekrosen nachweisen.

Eine Vermehrung des Bindegewebes der Leber im gewöhnlichen Sinne oder herdweise kleinzellige Infiltration besteht nicht. Dagegen konnte ich an gut gelungenen Giesonpräparaten (aber auch nur an solchen) eine eigentümliche Veränderung des Leberbindegewebes feststellen, die ich bisher noch nirgends in der Literatur beschrieben fand. An solchen Präparaten, deren Gelingen von einer sehr sorgfältigen Fixierung und Härtung der Organstückchen (die schönsten Bilder erhielt ich bei Fixierung kleiner Leberstückchen in Sublimat-Pikrinsäure und Nachbehandlung in steigendem Alkohol) und ebenso von der bekanntlich oftmals sehr launischen Giesonfärbung abhängig ist, erblickt man bei genauem Zusehen schon bei schwacher Vergrößerung zarte, rote Linien, welche offenbar die Kapillaren begleiten. Diese engen Beziehungen zur Kapillarwand treten auch bei starker Vergrößerung hervor, doch kann man sich jetzt davon überzeugen (Taf. IV, Fig. 8), daß es nicht etwa die verdickten Kapillarwände sind, welche das Säurefuchsin so intensiv angenommen haben, sondern daß es zahlreiche teils stärkere, teils sehr feine Fasern sind, deren Anordnung allerdings zeigt, daß sie in erster Linie

[1]) Unter Berücksichtigung der von Arnold angegebenen Vorsichtsmaßregeln.

die Kapillaren begleiten und umspinnen. Diese Fasern werden am zahlreichsten in der Nähe der Gefäße, von denen sie in stärkeren Strahlen auszulaufen scheinen, doch findet sich auch in den anderen Teilen des Acinus ein dichtes Netzwerk derselben. Wir haben also ganz das Bild der Kupfferschen Gitterfasern der Leber vor uns, dieselben sind, wie gesagt, nur an vorzüglich gelungenen Giesonpräparaten zu sehen. Bei Anwendung anderer Färbungen ist von ihnen so gut wie nichts zu sehen. Böhm und v. Davidoff geben von diesen „Gitterfasern" der Leber folgende Darstellung (S. 197): „das Bindegewebe (sc. der Leberacini) . . . Bei einer in gewöhnlicher Weise behandelten Leber tritt dasselbe garnicht zum Vorschein. Wird aber die Leber in bestimmter Weise konserviert, so sieht man im Läppchen überraschend viel Fasern, die in regelmäßiger Anordnung von der Peripherie gegen die V. centralis ziehen. Es sind Fäserchen feinster Art und von annähernd gleichem Kaliber, welche sich in der Weise miteinander verbinden, daß sie netzförmige Hülsen um die Gefäßkapillaren bilden (Gitterfasern, Kupffer). Einzelne stärkere Fasern scheinen sich in geringem Maße an der Hülsenbildung zu beteiligen: Sie ziehen ebenfalls von der Peripherie zum Centrum und bilden weite, in radiärer Richtung langgezogene Maschen. Die Fasern letzterer Art sind beim Menschen verhältnismäßig weniger ausgebildet, treten aber bei Tieren (Ratte, Hund) viel zahlreicher und stärker auf (Radiärfasern, Kupffer)". Man sieht, daß diese Beschreibung vollkommen auf unser Bild paßt. Während aber an der normalen Menschenleber diese Gitterfasern, falls nicht besondere Methoden (Goldchlorid, Silbernitrat) angewandt werden, überhaupt nicht zu sehen sind, treten sie in unserem Falle schon bei gut gelungener Giesonfärbung in schönster Weise massenhaft zu Tage. Besonders auffallend zeigen sich diese Netzfasern, wenn man einen Leberschnitt nur mit Säurefuchsin-Pikrinsäurelösung (also ohne Kernfärbung) behandelt. Die roten Linien heben sich dann sehr scharf und deutlich von dem nur blaß gefärbten Grunde ab. Ich habe in Fig. 13 auf Taf. IV ein solches Bild genau nach der Natur gezeichnet unter Fortlassung der Leberzellreihen und des Gefäßinhaltes. Man sieht hier zwei Gefäßlumina, in deren Nähe die Fasern dichter werden und im übrigen im ganzen Gesichts-

felde ein dichtes Fasernetz. Bei stärkerer Vergrößerung oder gar bei Ölimmersion treten außer diesen noch eine große Anzahl zartester Fäserchen hervor, die im Bilde natürlich nicht eingezeichnet werden konnten.

Ob die beschriebenen Netzfasern tatsächlich mit den Kupfferschen Gitterfasern völlig identisch sind, wage ich noch nicht zu entscheiden. Färberisch verhalten sie sich jedenfalls abweichend von denselben. Ich konnte mich an der Leber von Hunden, die sehr reich an Gitterfasern ist, überzeugen, daß bei der spezifischen Färbung nach Oppel massenhaft Gitterfasern erschienen, von denen auch bei vorzüglicher Giesonfärbung nichts zu sehen war; ebenso verhielten sich die Gitterfasern der normalen menschlichen Leber. Man müßte also in unserem Falle annehmen, daß die Kupfferschen Gitterfasern entweder an Zahl und Umfang stark zugenommen oder ihre Färbbarkeit geändert haben.

Dieser Befund, über den ich vergebens in der Literatur Angaben zu finden versuchte, war mir doch zu auffallend, als daß ich flüchtig darüber hinweggehen konnte. Ich unterzog deshalb die Leberpräparate meiner Sammlung, welche von den verschiedensten Lebererkrankungen stammten (gegen 300) einer genauen Durchsicht und fand zunächst Andeutungen der beschriebenen Erscheinung in der Umgebung von Bindegewebsherden bei Lebercirrhose, besonders im Beginn dieser Erkrankung ist dieselbe oft sehr deutlich. Aber das Auftreten dieser Netzfasern ist in diesen Fällen meist sehr gering und nur auf die nächste Umgebung von Bindegewebs- und Entzündungsherden beschränkt, während sie in unserem Falle ja in diffuser Weise die ganze Leber betrifft. Ausgesprochener fand ich dagegen das Bild bei drei Präparaten vor, deren eines angeblich eine „normale Leber“, das andere eine „Leber mit diffus erweiterten Kapillaren“ und das dritte endlich ein „Kavernom der Leber“ darstellte, in dessen Umgebung die Leberacini Gitterfasern in ziemlich großer Menge und gleichmäßiger Verteilung (bei Giesonscher Färbung) aufwiesen; allerdings war in keinem der drei Präparate die Veränderung so außerordentlich stark ausgesprochen wie in unserem Falle. Schon glaubte ich damit der Erscheinung, so auffallend sie war, besonderes Gewicht wenigstens für den Diabetes oder die Lipämie nicht beilegen zu können. Aber zum Glück war

es mir möglich, nach den Nummern der Präparate noch die Sektionen feststellen zu können, von denen dieselben stammten. Beim Nachschlagen der Sektionsprotokolle war ich nun nicht wenig erstaunt, als ich fand, daß alle drei Präparate von Diabetikern herrührten.

Diese Beobachtungen sind natürlich noch viel zu wenig umfangreich, um daraus weitgehende Schlußfolgerungen ziehen zu können. Aber ich gehe wohl nicht zu weit, wenn ich sage, daß die mitgeteilten Befunde dringend dazu auffordern, dem Verhalten der Gitterfasern in der Leber bei Diabetes mellitus besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, daß wir es hier mit einer für den Diabetes oder vielleicht für einen großen Teil der Diabetesfälle charakteristischen Leberveränderung zu tun haben. Dieselbe dürfte, falls dies zuträfe, für die Lehre vom Diabetes mellitus nicht ohne Bedeutung sein, zumal ja von Claude-Bernard an so viele Autoren die Leber für den Diabetes verantwortlich gemacht haben, während dementgegen die anatomischen Befunde an der Diabetesleber bisher äußerst spärliche und sehr verschieden sind. Es liegt mir fern, schon jetzt eine Erklärung der beschriebenen Veränderung zu geben oder ihre Bedeutung hier weiter zu erwägen. Vielleicht ist sie nur eine Folge und ein Zeichen der bei Diabetes so häufig beobachteten aktiven Hyperämie der Leber. Sollte sich mir genügend Material bieten, so werde ich diese Frage jedenfalls weiter verfolgen; es wäre vor allem nötig, das Verhalten der Gitterfasern bei Diabetes und bei anderen Erkrankungen der Leber mit Hilfe der zu ihrer Darstellung besonders angegebenen Methoden zu untersuchen, was mir bisher leider nicht möglich war.

Schon im Jahre 1748 erklärte Richard Mead den Diabetes für eine Leberkrankheit. Diese Lehre fand durch die Entdeckungen Claude-Bernards, der die Beziehungen der Leber zur Zuckerbildung nachwies, ihre festeste Stütze, und Naunyn sagt sogar inbetreff des Pankreasdiabetes (S. 94): „die ... Tatsache, daß die Leber (u. s. w. nach Pankreasexstirpation) ihre Fähigkeit, Glykogen aus der Dextrose zu bilden, verliert, kann darauf hinweisen, daß dieses Organ den Einfluß des Pankreas auf den Stoffwechsel vermittelt.“ Aber die anatomischen

Befunde an der Diabetesleber waren, wie schon erwähnt, sehr gering, in vielen Fällen fand man gar keine Veränderung, in anderen Vergrößerung [1]), Hyperthrophie und Hyperämie [2]). Nach Klebs beruht die Blutfülle der diabetischen Leber auf aktiver Hyperämie. Ferner wurden bei Diabetes Vergrößerung der Leberzellen [3]), sowie Wucherung und starke Neubildung derselben beschrieben [4]). Nach Klebs soll nun im weiteren Verlaufe des Diabetes die Größe der Leber wieder abnehmen, sie wird welk und schlaff, und auch die parenchymatöse Schwellung der Zellen schwindet, ja es kann sogar fettige Degeneration eintreten. Man könnte also die Diabetesfälle mit Verkleinerung der Leber und Pigmentatrophie der Zellen als Endstadien des Prozesses auffassen.

Das Bindegewebe der Leber ist bisher bei Diabetes nicht verändert gefunden worden; allerdings sind typische Lebercirrhosen bei Diabetes häufig beobachtet. Senator sagt darüber (S. 143): „Das interstitielle Bindegewebe beteiligt sich in der Regel nicht an der Hypertrophie (u. s. w. der Leber), doch gibt Trousseau auch das Vorkommen einer Bindegewebsneubildung mit starker Volumszunahme des Organs (hypertrophische Cirrhose) bei Diabetes an, und auch Dickinson fand ... unter .. 27 Fällen einmal eine harte, enorm vergrößerte und granulierte Leber. Wie weit diese Veränderung auf den Diabetes zu beziehen sei, bleibt freilich dahingestellt.“ Nach Naunyn hingegen kommen Diabetes und Lebercirrhose gar nicht so selten zusammen vor. Er führt eine große Zahl solcher Beobachtungen an, bei welchen Lebercirrhose, Herzfehlerleber oder Gallensteinleber bestand und spricht direkt von einem „Leberdiabetes“. Daß in unserem Falle keine Spur von Lebercirrhose vorlag, zeigte, — abgesehen von dem makroskopischen Befund —, die mikroskopische Untersuchung. Nimmt man aber mit Naunyn an, daß tatsächlich diffuse Lebererkrankungen einen Diabetes hervorrufen können, dann wird man der beschriebenen Ver-

[1]) Hiller, Bernard, Foster, Dickinson.
[2]) Senator, Griesinger.
[3]) Senator, Rindfleisch.
[4]) Stockvis und Frerichs.

änderung der Gitterfasern eine um so höhere Bedeutung beilegen. Sie würden dann gewissermaßen die Brücke bilden, die den Leberdiabetes mit dem Pankreasdiabetes verbindet. Daß beim Pankreasdiabetes die Leberfunktionen gestört sind, scheint mir auch aus der Beobachtung Brauers hervorzugehen, der nachwies, daß Zucker bei Hunden in der Galle nur beim Pankreasdiabetes, nicht aber bei alimentärer Glykosurie oder beim Phloridzindiabetes auftritt.

Vergleichen wir nunmehr alle diese Befunde der Autoren an der Diabetesleber mit unserem Falle, so haben wir in demselben eine ziemlich starke Schwellung und Hyperämie der Leber mit hochgradiger Dilatation der Kapillaren festgestellt; zugleich fanden wir eine unregelmäßige Größe der Zellen und Kerne, geringe Pigmentatrophie der Zellen und gleichmäßige Durchsetzung des Protoplasmas der Leberzellen mit Fettkörnchen (beginnende fettige Degeneration?). Außerdem enthalten einzelne Leberzellen und zuweilen auch die Kupfferschen Sternzellen geringe Mengen von Blutpigment. Hierzu kommen dann noch die beschriebenen Netzfasern, so daß wir, all dies zusammenfassend, wohl sagen können, daß wir in unserem Falle — ganz abgesehen von den großen Fettmengen in den Leberkapillaren — eine Reihe wesentlicher anatomischer Veränderungen in der Leber nachgewiesen haben.

Degenhardt fand in seinem Falle von Diabeteslipämie Atrophie und Pigmentierung der Leberzellen und Rundzelleninfiltration des interlobulären Bindegewebes. Graupner erwähnt eine besonders starke Fettinfiltration der Kupfferschen Sternzellen, auch er bemerkte die auffallenden Differenzen in der Größe der Leberzellkerne.

(Schluß im folgenden Heft.)

III.

Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsänderungen.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und für pathologische Anatomie in Rostock.)

Von

F. Hagemeister, appr. Arzt.

In der im Rostocker Institut enstandenen Untersuchung von C. Hester über Fettspaltung und Fettaufbau[1]) ist vorwiegend auf Grund experimentell gewonnenen Materials der Nachweis versucht worden, daß Fett in der Körperflüssigkeit gespalten und im Protoplasma wieder zusammengesetzt werden kann. Im Hinblick darauf und auf andere dort angeführte Untersuchungen war der Satz aufgestellt worden, daß der abnorme Fettgehalt, insbesondere das Gebiet der „fettigen Degeneration" darauf beruhe, daß Kreislaufsstörungen eine vermehrte Menge von Blutflüssigkeit, Transsudat, mit gespaltenem Fett an das Protoplasma heranführen, das von einem sich stetig erneuernden, langsamen Flüssigkeitsstrom durchtränkt die Fettsynthese in seinem Innern sich vollziehen läßt.

Wenn Fett in der Körperflüssigkeit spaltbar ist, und sich dies auch für in Zellen befindliches nachweisen läßt, wenn auf der anderen Seite Fett im Protoplasma entsteht, sofern ihm Fettkomponenten zugeführt werden, so liegt es nahe, Auftreten und Verschwinden von Fett mit dem Verhalten des Kreislaufs in Zusammenhang zu bringen, von dem die Bewegung der Körpersäfte in erster Linie abhängig ist.

Die folgenden Mitteilungen behandeln Fettschwund und Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Circulationsänderungen. An Material aus dem Gebiet der pathologischen Anatomie gewonnen, verlangen sie eigentlich eine vorherige Erörterung der

[1]) Dieses Archiv, Bd. 164, 1901.

normalen Beziehungen zwischen Circulation und Fettstoffwechsel. Es ist hier nicht der Ort, zu untersuchen, inwieweit sich die Kenntnisse über den normalen Stoffwechsel unserem Prinzip unterordnen lassen; die abnormen Verhältnisse versprechen vielleicht auch hier Aufklärung, weil die Schwankungen in der Circulation und im Fettgehalt, gemessen an physiologischen, verstärkt und beschleunigt vor sich gehen und deshalb zu Änderungen führen, die auf ihren verschiedenen sich rasch folgenden Stadien auch mikroskopisch untersucht werden können.

Unsere Auswahl mußte Objekte betreffen, über deren Kreislaufsverhältnisse im lebenden Körper teils allgemein anerkannte Kenntnisse vorliegen, teils neue Anschauungen aufgestellt werden konnten, entweder hier zum ersten Mal, oder an anderen namhaft gemachten Orten.

Inbezug auf die angewandte Technik sei hier vorausgeschickt, daß wir zum Nachweis des Fettes Osmiumsäure verwandt haben; Sudan und die anderen neuen Fettfärbemittel haben den Nachteil, daß sie nicht mit dem Paraffinverfahren vereinbar sind, dessen Vorzüge gegenüber Gefrierschnitten gerade hier, wo es sich um Lokalisation auch feinster Tröpfchen, namentlich auch um die Frage, ob solche frei oder in Zellen liegen, gehandelt hat, nicht erst gerühmt zu werden brauchen. Ob die Osmiumsäure oder jene anderen Reagentien mehr Fett zum Nachweis bringen, halten wir für fraglich, aber auch für gleichgiltig.

Wir haben für Fett nur angesehen, was sich mit Osmium tiefschwarz gefärbt hat; auch heute, nach Monaten, sind die geschwärzten Tröpfchen der in Chloroformbalsam eingebetteten Präparate, auch die feinsten, noch so schwarz wie am ersten Tage[1]).

Die Behandlung war kurz folgendermaßen:

1. Formollösung (10 pCt.), 2—3 Tage;
2. Auswässern;
3. Altmannsche Lösung oder eine Mischung zu gleichen Teilen von 1 pCt. Osmiumsäurelösung und Müllerscher Flüssigkeit: 4 Tage.

[1]) Mit Osmiumsäure sich nur leicht grau färbende Kügelchen, die wir nach Kaiserling und Orgler als „Myelin“, nicht aber als Fett anzusehen haben, haben wir im Laufe unserer Untersuchungen in vereinzelten Objekten angetroffen, namentlich an den Orten, die die beiden Autoren schon genannt haben. Vergl.: Kaiserling und Orgler, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Dieses Archiv, 167. Bd., 1902.

4. Auswaschen; Alkohol 95 pCt., zweimal zu wechseln; Alkohol absolutus.

5. Chloroformparaffin ($\frac{1}{3}$ Volum Chloroform, $\frac{2}{3}$ Volumina Paraffin), im Ofen 2 Stunden.

6. Reines Paraffin, 4—5 Stunden.

Schwache Färbung mit Hämalaun, nachfärben mit van Giesonscher Lösung. Aufhellen in Nelkenöl oder Chloroform. Chloroformbalsam.

Es wurden regelmäßig von denselben Stellen des Objektes auch Formolpräparate angefertigt und nach Färbung mit Hämalaun und nach van Gieson untersucht.

Als unser Material vom Menschen, soweit es systematisch, d. h. in einer Anzahl von Schnitten aus allen wichtigen Stellen des betreffenden Präparates, untersucht worden ist, nennen wir folgende Objekte und fügen in eingeklammerten Ziffern ihre Anzahl hinzu:

1. Granulationsgewebe und Abscesse (13),
2. Tuberkulose der Haut, Lymphdrüsen, Knochen (8),
3. hepatisiertes Lungengewebe (6),
4. Niereninfarkte (4 Fälle mit multiplen Infarkten),
5. Fibrome und fibroepitheliale Geschwülste (12),
6. Sarkome (18),
7. Karzinome (38, darunter 14 Mamma- und 10 Plattenepithelkarzinome.

Die Anzahl der Tierversuche hat 15 betragen.

Wir besprechen zunächst die reine Hyperplasie und sehen von den Fällen ab, wo durch Nekrose, vorherige Anwesenheit von Fett oder durch Fett in der Nähe Komplikationen geschaffen sind, wie sie später erörtert werden sollen.

Es wurde an der Körperoberfläche gelegenes Granulationsgewebe nach Traumen, Phlegmonen, sowie solches, das Absceßhöhlen auskleidet, untersucht und stets fettfrei gefunden.

Granulationsgewebe, im wörtlichen Sinne, ist durch die rote Farbe der Wärzchen ausgezeichnet. Die mikroskopische Untersuchung zeigt den großen Kapillarreichtum, ihre starke Füllung, die lockere, auf Durchtränkung mit Transsudat in raschem Strome zurückzuführende Lage der zahlreichen Zellen, die in lebhafter Hyperplasie begriffen sind und keine Zerfallsveränderungen aufweisen.

An der Basis der Wärzchen ist das Bindegewebe ebenfalls und in der gleichen Weise hyperämisch und hyperplastisch und kann sich als solches weit in die Tiefe erstrecken.

Auch an derartigem hyperplastischen Bindegewebe des Corium, der Muskulatur und anderer Orte, fehlt Fett vollständig und regelmäßig; auch Protoplasma, das von ihm eingeschlossen ist, z. B. der Muskelfasern, ist fettfrei. Es ist dabei gleichgültig, durch welchen Reiz auf das Gefäßnervensystem die Hyperämie und Hyperplasie hervorgerufen wird. Mag es sich um den chemischen Reiz der Eiterkokken, des Aktinomyces-, oder Tuberkelpilzes handeln, stets ist das hyperämisch-hyperplastische Bindegewebe fettfrei, sofern nur Zerfallsveränderungen fehlen.

Dasselbe haben wir für das hyperplastische Bindegewebe in Geschwülsten festgestellt, also für das Fibrom, Fibrosarkom, Sarkom, ferner für den bindegewebigen Teil des Papilloms, Polypen, Fibroadenoms und Karzinoms. Auch hier handelt es sich um eine bald mehr zellige, bald mehr faserige Hyperplasie, deren Entstehung eine Hyperämie voraussetzt, deren Erhaltung und Fortschritt nur von einer gegen die Norm gesteigerten Durchströmung bewirkt werden kann.

Wir dürfen also dahin zusammenfassen:

Wo vorher kein Fett war, da führt verstärkte Blutdurchströmung des Bindegewebes mit rasch bewegtem Transsudat und Hyperplasie ebenfalls nicht zu Fettgehalt des Protoplasmas.

Es fragt sich, ob dieser Satz auch für gleichzeitig stattfindende Hyperplasie des Epithels seine Gültigkeit behält.

In Fibroadenomen und Papillomen ist, wie das Bindegewebe, so auch das Epithel regelmäßig fettfrei; desgleichen das Epithel der Schleimhautpolypen, — alles aber nur unter der Voraussetzung, daß kein Zellzerfall, also auch nicht Verhornung oder Desquamation von Zellen stattgefunden hatte.

Vom Papillom zum papillären Karzinom, von Schleimhautpolypen zu Drüsenkarzinom, von Adenom der Mamma zum Adenokarzinom führen alle Übergänge, und die Unmöglichkeit, eine auch nur einigermaßen scharfe Grenze zu ziehen, ist der beste Beweis für den einheitlichen, lediglich quantitative Differenzen aufweisenden Charakter dieser Wachstumsvorgänge. So haben wir denn auch auf der Karzinomstufe dieser verschiedenen

Hyperplasiearten, desgleichen auch in Karzinomen, wo diese Vorstufen nicht oder nicht mehr zu erkennen waren, das Fett ausnahmslos vermißt, sofern das Wachstum nicht in früherem Fettgewebe erfolgt und Zerfall ausgeblieben war.

Geschwülste ohne Zerfall, wie wir sie bisher allein berücksichtigt haben, sind fast immer klein und meistens noch jung. Jeder größere, ältere Tumor, der mitten aus seinem Wachstum heraus zur Untersuchung gelangt, hat eine in ihrem Umfang außerordentlich schwankende peripherische Zone noch ohne Zerfall. Dasselbe gilt für die geringeren Grade von Hyperplasie, die nicht die Geschwulststufe erreichen. Mag nun der Fettgehalt an anderen Orten eines hyperplastischen Gewebes noch so stark sein, jene in langsamem oder lebhaftem Wachstum begriffene Zone ist stets frei von Fett. Da wir in ihr dieselben Circulationsverhältnisse anzunehmen haben, wie im ganzen Gebiet einer noch jungen, zerfallsfreien Geschwulst oder sonstigen Hyperplasie, so wird also unser Satz mit dieser regelmäßigen Beobachtung an sehr zahlreichen Objekten der verschiedensten Art nur bestätigt.

Wir hatten bisher an sich fettfreie Organe berücksichtigt, von denen ein Bezirk in Geschwulsthyperplasie eingetreten war. Wenn wir hierbei gesehen hatten, daß sie fettfrei blieben, lehren uns einige Beobchtungon übereinstimmend, daß dieselben Organe im Falle eines vorher vorhanden gewesenen und an der Umgebung des Tumors zu erkennenden Fettgehaltes beim Übergang in Geschwulstwachstum den Fettgehalt verlieren.

Wir führen folgende Beispiele an:

1. In der Mamma einer 42 jährigen Frau enthalten sämtliche Epithelzellen der unveränderten Lobuli spärliche feine Fetttröpfchen. In den von Zerfall verschont gebliebenen Teilen des über walnußgroßen Krebsknotens ist das hyperplastische Epithel frei von Fett.

2. In der Mamma einer im 7. Monat schwangeren Frau besteht Graviditätshyperplasie mit starkem, allgemeinem Fettgehalt des Epithels. Ein großer Teil der Lobuli ist in ein Adenokarzinom umgewandelt, die ehemaligen Mammalobuli entsprechen den nunmehrigen Geschwulstläppchen, die durch völlig unverändertes Mammabindegewebe getrennt sind; sie sind völlig fettfrei. An der Grenze der sicher als solche zu bezeichnenden Karzinomläppchen fallen hyperplastische Mammalobuli auf mit etwas größeren, zahlreicheren epithelialen Zellen, als an den übrigen tumorfreien Orten,

sie sind fettärmer als die anderen und als in Umwandlung zu Karzinom begriffen anzusehen.

3. In dem lappigen Fibroadenom einer 28jährigen Frau ist kein Fett, während das Nachbarmammagewebe in seinem epithelialen Teil sehr fettreich ist.

4. Exstirpierte Hälfte eines Magens in der Länge von 18 cm; talergroßes Karzinomulcus; das Karzinom erstreckt sich in der Submucosa weiter kardiawärts, von Schleimhaut mit hyperplastischem Stroma und atrophischen Drüsen überzogen; pyloruswärts kein Karzinom, dagegen die Schleimhaut einfach hyperplastisch, und zwar vor allem ihr drüsiger Teil. Namentlich in diesem hyperplastischen Teil enthalten die Drüsenepithelien sehr reichlich Fett. Das Karzinom ist dagegen fettfrei.

5. Primäres Karzinom einer Fettleber, kindskopfgroßer Knoten, zahlreiche kleine, vermutlich sekundäre Knoten im ganzen Organ. Die Leberzellen sind überall fetthaltig, dagegen sind die Karzinomzellen, soweit kein Zerfall aufgetreten war, fettfrei.

Wir können hier nicht die Ursachen des Fettgehaltes der in unseren fünf Fällen angeführten Organe erörtern; unzweifelhaft stammt auch hier das Fett aus dem Blut, und unserer Ansicht nach bedürfte es vor allem genauerer Kenntnisse über die Circulationsverhältnisse eines jeden dieser fetthaltigen Organe, genauer gesprochen über die Ursache und den Charakter der Hyperämie im einzelnen Falle. Hier genügt es, festzustellen, daß diejenige verstärkte und anders geartete Durchströmung, die Tumorwachstum entstehen läßt und unterhält, mit Fettschwund in den Epithelzellen verbunden ist, sofern in diesen vorher Fett aus irgend welchen Gründen vorhanden war.

Im großen läßt sich die gleiche Abhängigkeit des Fettgehaltes von der Circulation beobachten am Fettgewebe; wir werden an diesem den im vorhergehenden festgestellten Satz bestätigt finden und einen zweiten hinzuzufügen haben.

Haut und Unterhautfettgewebe einer an Septikämie verstorbenen 40jährigen Frau waren noch in der Leiche stark gerötet und geschwollen. Mikroskopisch besteht stärkste Hyperämie und Ödem des Fettgewebes; sehr vereinzelte mehrkernige Zellen im Bindegewebe zwischen den Fettläppchen. Die Fettzellen sind durch das Ödem auseinandergedrängt. In den meisten hat die Fettmenge mehr oder weniger stark abgenommen, wie sich durch Vergleich mit Fettgewebe aus nicht hyperämisch-ödematösem Gebiet feststellen läßt; in fast allen ist statt eines Fetttropfens ein größerer neben vielen kleineren vorwiegend am Rande gelegenen, selten sind lauter kleine Tropfen zu sehen.

Wir haben hier eine reines Beispiel vor uns, wo bei dem erysipelatösen Prozeß in den Fettläppchen arterielle Hyperämie mit Ödem bestanden und zur Fettabnahme geführt hat, und zwar unter Zerlegung der Fettzelltropfen in ungleichmäßig große.

Betrachten wir ein Beispiel, wo das Bindegewebe zwischen und zum Teil auch schon in Fettgewebsläppchen hyperplastisch ist, ein tiefes Ulcus am Unterschenkel.

Entsprechend dem früher Besprochenen ist das zell- und kapillarreiche Bindegewebe, das an Stelle des Corium seitlich vom Ulcus liegt, fettfrei. Im Grunde des Ulcus nimmt, je mehr man in die Tiefe geht, die Hyperplasie des Bindegewebes ab und in gleichem Schritt die Menge des noch vorhandenen Fettes im Fettgewebe zu. Bis an die Oberfläche heran sind die ehemaligen, nur stark verkleinerten Fettgewebsläppchen in gleichen, vermehrten Abständen anzutreffen, mit denselben Veränderungen an den Fetttropfen, die wir im vorigen Falle beschrieben haben, eine sehr viel größere Anzahl von Fetttropfen ist aber einfach verkleinert, ohne zerlegt zu sein. Die Hyperämie ist sehr beträchtlich, die verkleinerten Fettzellen mit ihren zerlegten Tropfen sind durch die zahlreichen, stark gefüllten Kapillaren getrennt.

Wir hatten also wiederum Hyperämie, verstärkte Durchströmung des Fettgewebes und beobachten demgemäß Fettschwund. Grad und Art dieser Hyperämie im Fall eines Erysipels oder einer beginnenden Phlegmone und eines chronischen Ulcus sind natürlich verschieden, aber dies hat offenbar nur Einfluß auf die Schnelligkeit des Fettschwundes und auf seine Form, und zwar insofern, als beim langsamen Fettschwund mehr einheitliche, verkleinerte, beim schnellen mehr zerlegte Fetttropfen beobachtet werden.

Bei einem so bedeutenden Fettschwund wird die aus dem hyperämischen Gebiet strömende Lymphe, vorausgesetzt daß jener ganz oder wenigstens zu einem beträchtlichen Teil durch Spaltung, nicht Oxydation erfolgt, sehr reich an Fettkomponenten sein. Da das Protoplasma die Fähigkeit der Fettsynthese besitzt, so dürfen wir so einen Befund erklären, den wir bei derartigen Gelegenheiten selten vermißt haben: nämlich das Auftreten von zahlreichen, gleichmäßig großen, feinsten Fetttröpfchen in einer Anzahl der vermehrten Zellen im Innern der Fettgewebsläppchen, in den Septen zwischen ihnen und im Bindegewebe der weiteren Umgebung, und zwar so, daß sich eine

Entstehung derartiger Zellen aus Fettzellen, woran man ja denken könnte, ausschließen läßt. Da bei dem ganzen Prozeß des Fettschwundes freies Fett überhaupt nicht auftritt, so muß das Fett in gelöstem Zustand die Fettzelle verlassen und in gelöstem Zustand in benachbarte unveränderte oder in die neugebildeten Zellen eingetreten sein; hier wird es in einer besonderen Form, wie angegeben, aufgebaut.[1]) Es ist dabei ganz gleichgültig, ob die Zellen fix sind oder als mobil anzunehmen; sind doch z. B. im zweiten Fall im Corium über dem Ort des Fettschwundes die in ihren regelrechten Abständen den Fasern anliegenden Zellen in der angegebenen Form fetthaltig, sieht man das gleiche doch oft ganz ebenso an den langen, fixen nicht vermehrten Zellen einer Fascie.[2])

Nicht anders verhalten sich die Geschwülste bei ihrem Wachstum im Fettgewebe, auch hier findet auf Grund derselben vermehrten Durchströmung, deren Produkt die Tumorhyperplasie ist, ein Schwund des Fettes in den Fettzellen statt, zu dem sich in sehr geringem Umfang Fettsynthese gesellen kann.

Ein sehr geeigneter Ort der Untersuchung ist das Karzinom der Mamma, zumal der fettgewebsreichen. Wir entnehmen einem unserer Protokolle folgenden Satz:

Gegen die Grenze nach dem Fettgewebe hin sind zwischen die Karzinomzellen Fettzellen eingeschlossen, die sich vom unveränderten Fettgewebe durch die geringere Größe der Fetttropfen unterscheiden. Wo solche Fettzellen vereinzelt liegen, und die Karzinomzellen überwiegen, enthalten diese kein Fett; wo umgekehrt die Fettzellen mit ihren verkleinerten Tropfen überwiegen und wenige Karzinomzellen einschließen, weisen diese zahlreiche feinste, gleichmäßig große Fetttröpfchen auf, ohne daß sonst irgend etwas Abnormes an ihnen zu bemerken wäre.

Dieses Beispiel ist als typisch anzusehen und gilt für jeden Fall, wo wir die Zellen einer zellreichen Geschwulst beliebiger Art zwischen den Fettzellen antreffen. Es handelt sich also um Fettschwund an dem Ort des stärksten Wachstums des Tumors,

[1]) Es sind das die Fetttröpfchen, denen von verschiedenen Autoren, neuerdings besonders von Arnold, eine Beziehung zu Zellgranula zugeschrieben wird.

[2]) Es entsteht dann dasselbe Bild, wie es Hester im Experiment erzielt und in der Figur 1 seiner Arbeit dargestellt hat.

und wir haben also auch hier den Zusammenhang zwischen der zur Tumorhyperplasie führenden Hyperämie und dem Fettschwund vor uns. Es ist nur noch hinzuzufügen, daß etwas seltener, genau wie beim Fettschwund bei den früher besprochenen Gelegenheiten, der Fetttropfen nicht nur verkleinert, sondern auch in wenige, verschieden große, im ganzen grobe Tropfen zerlegt angetroffen wird. Der Vergleich zwischen Fibrom und Sarkom hat uns mehrfach gelehrt, daß bei jenem lediglich verkleinerte, bei diesem dazu noch zerlegte Fetttropfen in den Fettzellen vorkommen, wieder ein Hinweis darauf, daß die letztgenannte Form des Fettschwundes die raschere ist.

Außer der Abnahme des Fettes in den Fettzellen hatten wir das Auftreten von Fett in vielen feinsten Tröpfchen in den Karzinomzellen festgestellt und haben dasselbe in der gleichen Form auch bei Sarkomzellen beobachtet. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß ein Zusammenhang zwischen der Abnahme des Fettes in den Fettzellen und dem Auftreten von Fett in den Geschwulstzellen besteht.

Er wird besonders augenfällig, wenn um eine Fettgewebszelle mit großem, doch schon verkleinerten Fetttropfen dicht gedrängte, in engster Berührung unter sich und mit der Fettzelle stehende Karzinomzellen liegen, deren Fettgehalt konzentrisch mit der größeren Entfernung abnimmt; auf mehr als höchstens 4—5 Reihen von Karzinomzellen erstreckt sich dabei der Fettgehalt nicht. Oder wenn umgekehrt mehrere Fettzellen wenige Karzinomzellen aufs engste umschließen.[1])

Die besonders große Menge der Fettkomponenten überwiegt hier vorübergehend den Einfluß der Circulation.

Auch bei dieser Gelegenheit bemerken wir, daß, wenn es sich um ein im Fettgewebe wachsendes Karzinom oder Sarkom mit zellreichem Stroma handelt, von dessen Zellen ebenfalls eine geringe Anzahl mit denselben feinsten, gleichmäßig großen Tröpfchen angefüllt sein können, wie die Karzinomzellen bei Berührung und die wenigen Zellen des früher besprochenen einfach hyperplastischen Bindegewebes. Es ist das dann ebenfalls

[1]) Vergl. dazu die Abbildung 3 bei Hester, der Muskelfasern, die sich nahe künstlich eingeführten Fetttropfen ganz ebenso verhalten, wie hier die Geschwulstzellen nahe Fettzellen.

als Synthese aufzufassen, zu der das aus den Fettzellen schwindende Fett das Material liefert.

Von bindegewebigen Geschwülsten möchten wir hier noch zwei Beispiele anführen, ein Myxom und ein Myxosarkom, Geschwülste, die bekanntlich sehr häufig eine Beziehung zum Fettgewebe haben.

Der erste Tumor stammt vom Halse eines 4½jährigen Mädchens und saß, über hühnereigroß, in der Nähe des Schildknorpels. Außen hatte er die lappige Konfiguration eines Lipoms, doch schimmerte der Inhalt nicht gelb wie Fettgewebe, sondern glasig, gallertig durch. Auch im Innern is der Tumor deutlich in Lappen zerlegt und besteht aus einem rötlichen, schleimigen Gewebe, doch ist namentlich nahe der Kapsel auch reichlich Fettgewebe vorhanden. Mikroskopisch sind noch mehr Fettzellen im Innern nachzuweisen, sie bilden lockere Häufchen, vergleichbar Fettgewebsläppchen, oder sind ganz isoliert. In je weiterem Abstand die Fettzellen von den reichlichen unveränderten nahe der Kapsel liegen, deren Fetttropfen so groß sind, wie die der Fettzellen außerhalb der Geschwulst, um so kleiner werden die Tropfen, meist ohne zerlegt zu sein, doch auch mit mehreren ungleichmäßig großen, groben Tropfen. Schließlich gibt es viele Zellen, die noch weniger Fett enthalten und der Gestalt von Myxomzellen angenähert sind. Alle ganz reinen Myxomteile sind völlig fettfrei.

Wir sind der Ansicht, daß es sich hier wohl um die Umwandlung eines Lipoms in ein Myxom gehandelt hat. Eine solche geht mit Beschleunigung der Blutdurchströmung und stärkerem Wachstum einher, dies führt auch hier zum Fettschwund. Freilich läßt sich auch eine andere Auffassung nicht widerlegen, nämlich daß es sich von vornherein um einen Mischtumor, ein Lipomyxom gehandelt habe. Auch dann dürfen wir sagen, daß die langsamer wachsenden Teile die Fettzellen gewesen sind, und daß in den schneller wachsenden das Fett entweder in geringer Menge oder gar nicht abgelagert ist. — Umgekehrt wie das Fett verhält sich das Mucin, ein normaler Bestandteil des Bindegewebes, dessen starke Vermehrung dem größten Teil der Geschwulst den Myxomcharakter gibt.

Ein anderer Tumor ist einer 31jährigen Frau aus der linken Leistenbeuge exstirpiert worden. 4 Jahre vorher war an derselben Stelle ein Lipom entfernt worden, das nicht zur mikroskopischen Untersuchung eingesandt wurde, weil der Lipomcharakter unzweifelhaft schien. Die jetzt entfernte Geschwulst ist ein mannsfaustgroßes Paket sehr selbständiger, walnuß- bis kleinapfelgroßer Knoten, die auf dem Durchschnitt alle Zwischen-

stufen zwischen dem Aussehen des reinen Lipoms, Myxoms, Myxosarkoms und Sarkoms durchlaufen. Dabei steigt der Blutgehalt stark an, so daß sich die Farbe der Knollen zwischen den Extremen Gelb und Rotgrau bewegt. Ein Knoten fällt besonders auf: er besteht aus auf dem Durchschnitt bis linsengroßen Läppchen, deren Centrum graurot, deren Peripherie fettgelb aussieht. Während für die anderen Teile ungefähr das gilt, was wir bei unserem vorigen Beispiel angeführt haben, müssen wir etwas genauer auf die letzten, so eigentümlich gezeichneten Bezirke eingehen.

Die Läppchen sind getrennt durch Septen aus fettfreiem Myxomgewebe, die genau der Anordnung von Fettgewebssepten entsprechen und wie diese auch die größeren Gefäße enthalten. Auch das Centrum der Läppchen besteht aus Myxomgewebe, doch enthalten dessen Zellen zum Teil Fett in ungleichmäßig großen Tropfen. Die Peripherie der Läppchen enthält unveränderte Fettzellen genau wie in einem Lipom, aber auch solche mit mehrfachen groben und vielen feinen Tropfen. Die reinen Myxom- und Sarkomteile sind ganz fettfrei.

Auch für diese Geschwulst gelten die beiden, eben kurz angeführten Auffassungsmöglichkeiten, doch dürfte die Annahme einer Umwandlung des Lipoms in Myxom und Sarkom den Vorzug verdienen, von der wir auch hier den Fettschwund abhängig machen. Diese geht dann vom Centrum der Läppchen aus vor sich, von dem Ort, wo sich die Hauptarterie des Läppchens in viele kleinste Ästchen zerlegt.

Auch bei diesen beiden Tumoren haben wir die zahlreichen gleichmäßig großen feinsten Tröpfchen des durch Synthese frisch entstandenen Fettes in wenigen Zellen, die wir als fixe ansehen dürfen, ebensowenig vermißt, wie in den anderen Beispielen, wo Fett aus Fettzellen schwindet und die besonders reichlichen Zersetzungsprodukte andere Zellen umspülen und durchtränken.

Gelten somit für alle Tumoren die gleichen Regeln in ihrem Verhalten zum Fettgewebe, so ist weiter zu bemerken, daß auch andere „Fettzellen“, nämlich stark fetthaltige Leberzellen mit großen Tropfen, beim Wachstum eines Tumors den gleichen Fettverlust erfahren. Wir haben hier ein besonders klares Beispiel von sekundären Karzinomknoten in einer Fettleber starken Grades vor Augen:

Die Karzinomzellen sind fettfrei, die in Reihen in die peripherischen Teile der Geschwülste eingeschlossenen Leberzellen und die an die Peripherie anstoßenden enthalten statt des sehr großen Tropfens der übrigen Leberzellen unzweifelhaft verringertes Fett in ungleichmäßig großen, mehrfachen Tropfen, auch ohne daß die Leberzellen verkleinert wären.

Die Leberzellen verlieren also ihr Fett, unserer Auffassung nach ebenfalls infolge der gesteigerten, das Wachstum herbeiführenden Circulation.

Aus den beschriebenen und vielen anderen Beobachtungen über den Fettschwund und Fettaufbau beim Geschwulstwachstum ergibt sich noch folgendes:

Die Fettsynthese findet in einem, wie wir betont haben, sehr geringen Umfang statt, der gegen die Menge des vorhanden gewesenen Fettes fast verschwindet. Immerhin ist sie doch zuweilen stark genug, um einen Gegensatz z. B. zwischen einem in einer fettgewebsreichen und einer fettgewebsarmen Mamma gewachsenen Karzinom hervorzubringen, oder in einem Sarkom die Stellen auszuzeichnen, die ehemaligem Fettgewebe entsprechen, vor denen, wo es etwa im Corium gewachsen ist.

Von diesem Bruchteil abgesehen, verläßt das Fett unmerklich die Fettzelle und wird in gelöstem Zustande davongeführt oder es wird oxydirt.

Über den Fettschwund ist noch folgendes hervorzuheben: Da hyperplastisches Bindegewebe sehr vielen Karzinomen voraneilt ins Fettgewebe hinein, da das gleiche für die Ausbreitung der meisten namentlich der größeren Abscesse gilt, so treffen Tumorzellen und Absceß kein oder doch sehr wenig Fett mehr an: es ist ja schon vorher im hyperämisch-hyperplastischen Bindegewebe, wie angegeben, verschwunden. So erklärt sich der erstaunlich geringe Fettgehalt von Karzinomen und Abscessen im Fettgewebe.

Weiter ist im Gesagten eingeschlossen, daß die Karzinom- oder Sarkomzellen das Fettgewebe nicht „zerstören", wie nicht selten angegeben wird. Auch „lösen die Eiterzellen das Fettgewebe nicht auf" noch „schmelzen sie es ein", ebensowenig werden sie durch „Chemotaxis" angelockt oder betätigen sich als „Phagocyten", — das Fett im Falle des Abscesses, des Karzinoms und Sarkoms wird infolge der gesteigerten Circulation aufgelöst und zwar durch das Transsudat, wie später noch weiter begründet werden soll.

Wir haben bisher festgestellt, daß Hyperämie mit Hyperplasie zu Fettschwund führt, und daß unversehrtes, hyper-

plastisches Gewebe fettfrei ist. Diesem Satz stellen wir einen anderen gegenüber:

Wo Zerfall vorliegt, da findet sich regelmäßig Fett.

Wir werden im folgenden nachzuweisen versuchen, daß auch hierbei das Fett aus dem Blut stammt und an Ort und Stelle durch Synthese gebildet wird.

Das einfachste Beispiel eines Gebietes mit aufgehobener Circulation angrenzend an eine Zone gesteigerter mit Transsudation bietet der weiße Niereninfarkt auf einer frühen Stufe.[1]) Wir haben deren eine ganze Reihe von verschiedener Größe untersucht und haben zu unterscheiden:

1. Hyperämische Randzone der an den Infarct anstoßenden Nierenteile, zunächst noch ohne, dann mit faseriger Hyperplasie des Bindegewebes, das anfangs unversehrte, später verschmälerte Kanälchen einschließt.

Diese Zone mit beschleunigter Circulation ist fettfrei, wie aus den früheren Auseinandersetzungen verständlich wird.

2. Am Infarct selbst

a) eine äußerste, zuerst ebenfalls noch hyperämische, häufig hämorrhagische Zone, in der sich Stromverlangsamung und infolgedessen Ansammlung von Leukocyten ausbildet, die roten Blutkörperchen lösen sich sehr bald auf;

b) weiter nach innen sind ausschließlich weiße Blutkörperchen vorhanden als Ausfüllung von Kapillaren; sie werden von einem aus dem hyperämischen Nachbargebiet eindringenden Transsudatstrom in einer bestimmten Entfernung von der Peripherie zusammengedrängt. Sehr rasch zerfallen und verschwin-

[1]) Genauere Angaben nach Experimenten an Kaninchen über die hier skizzierte Auffassung des weißen Infarcts und seines Fettgehalts zu verschiedenen Zeiten siehe bei Langemak, Untersuchungen über den anämischen Niereninfarct als Folge von Schnittwunden, Bibliotheca medica C., 15, 1902. Einer kurz vor dieser Abhandlung erschienenen vorläufigen Mitteilung hat Fischler soeben, nach Abschluß unserer eigenen Arbeit, seine ausführliche Darstellung folgen lassen. (Dieses Archiv, 170. Bd, 1903.) Wir stimmen mit ihm darin überein, daß wir die Herkunft des Fettes im Niereninfarct außen, nicht in ihm suchen. Wenn er aber die Ursache der Verfettung in der lebenden Zelle, einer Steigerung des inneren Zellumsatzes, sucht, so können wir ihm nicht folgen, wie sich später ergeben wird.

den diese Leukocyten: a und b. sind dann nicht mehr von einander und von dem Infarctcentrum geschieden. Solange diese beiden Zonen getrennt bestehen, enthalten die ihr angehörenden früh kernlosen Kanälchen wenig, die Leukocyten in den Kapillaren außerordentlich viel Fett in zahlreichen feinen Tröpfchen; wegen der großen Menge von Leukocyten ist die Zone der „Leukocytenthrombose", wie wir sie mit Langemak nennen können, die fettreichste.

An diese schließt sich an das Infarctcentrum; es ist fettfrei, sofern der Infarct in einer fettfreien Niere entstanden ist.

Aus dieser Lokalisation des Fettes ist zunächst zu entnehmen, daß es von außen kommt, und nicht an Ort und Stelle entsteht, sonst müßte es ja auch im Infarctcentrum vorhanden sein. Seine Quelle kann also nur in dem aus der hyperämischen Umgebung eindringenden Transsudat zu suchen sein. Wo nach innen zu die in der Nieren-Randzone des Infarcts beschleunigte Circulation erlahmt und schließlich aufhört, das Transsudat aber von der Seite noch eindringt, da kommt es zur Fettsynthese. Wir können also sagen, von den Bestandteilen des eindringenden Transsudates werden, wie beim Kaninchen außerdem noch die Kalksalze, so beim Menschen die Fettkomponenten gleichsam abfiltriert und durch Synthese im Protoplasma zurückgehalten.

Wir hatten einmal Gelegenheit, einen weißen Niereninfarct in einer Stauungs-Fettniere, deren Fettgehalt auf chronisches Oedem bei Herzfehler zurückzuführen war, zu untersuchen. Es fand sich dabei natürlich Fett auch im Centrum; das an der soeben angegebenen Stelle bei jedem weißen Niereninfarct zu findende war im Vergleich zu einem gleichgroßen Infarct in einer fettfreien Niere so bedeutend vermehrt, daß schätzungsweise die doppelte Menge von Fett neugebildet worden war. Der erhöhte kapilläre Druck mit dem vermehrten Transsudat erklärt diese Eigentümlichkeit vollkommen.

Sehen wir nun zu, ob sich die am weißen Niereninfarct gewonnenen Regeln auch bei anderen Gelegenheiten bestätigen. Wir wählen dazu zunächst das Geschwür.

Die meisten, um nicht zu sagen alle Ulcera entstehen durch Zerfall von hyperplastischem Gewebe, das zerfallene wird teil-

völlig entzogen, erfahren langsam völligen Zerfall. Im wesentlichen ebenso entsteht der Absceß ohne vorausgegangene Bindegewebshyperplasie unmittelbar.

An den ausgebildeten Absceß grenzt also unmittelbar an eine Zone der Blutstromverlangsamung mit Exsudation, wo sich die Absceß-Nekrose vorbereitet; nach außen von dieser liegt die umfangreichere Zone der vermehrten Durchströmung mit Bindegewebshyperplasie, oder auch einfach hyperämisches Gewebe mit Blutstrom-Beschleunigung. Während das letztgenannte Gebiet, wie wir bereits wissen, stets fettfrei ist, weist die an den fertigen Absceß angrenzende dünne Schicht sich verflüssigenden Gewebes Fett ungefähr in der Art auf und hat dieselbe Herkunft, wie wir es für den Grund der Ulcera beschrieben haben. Es gelangt dann bei Vergrößerung der Absceß-Nekrose in den ausgebildeten Absceß hinein; so erklärt sich dessen konstanter, geringer Fettgehalt.

Hyperplastisches Bindegewebe mit direktem Übergang in Nekrose kennen wir bei der Tuberkulose, als centraler Zerfall des Tuberkels, als fleckige Verkäsung bei diffuser Wucherung. Wo keine Nekrose stattgefunden hatte, fehlt das Fett, wie früher angegeben ist. Wo Zerfall vorliegt, fehlt das Fett nie. Sehr geeignet sind tuberkulöse Lymphdrüsen zur Untersuchung.

Handelt es sich um einzelne Tuberkel oder eine Gruppe von wenigen, so kann der Fettgehalt in gleichmäßig feinen Tröpfchen das ganze zerfallene Gebiet betreffen: das die Fettkomponenten mit sich führende Transsudat kann einen so kleinen Bezirk ganz und gar durchdringen. In großen Konglomerattuberkeln und Zerfallsbezirken lassen sich nicht selten im Innnern noch an den Randzonen die ehemaligen einzelnen Tuberkel erkennen; wo dies nicht der Fall ist, haben wir eine Randzone besonders starken Fettgehaltes genau wie am Infarct oder dem Absceß; häufiger als beim Infarct, sind auch nach innen von dieser feine Tröpfchen unregelmäßig zerstreut. Es ist das ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber dem weißen Infarct, dessen Centrum fettfrei ist, und erklärt sich leicht durch eine langsame Entstehung und Ausbreitung des Zerfalls, gegenüber der plötzlichen Bildung des embolischen Infarkts.

Es können aber auch zwei, ja drei solche Randzonen in

regelmäßigen Abständen vorhanden sein. Dieser Befund ist nicht anders zu verstehen, als durch Auftreten der Nekrose in Schüben: relativ rascher Verschluß von Gefäßen bei der tuberkulösen Wucherung, plötzliches Nachlassen der die Hyperplasie unterhaltenden Kongestion sind die Faktoren, an die zu denken ist.

Hier müssen wir kurz der Riesenzellen bei Tuberkulose gedenken. Zuerst ist zu erwähnen, daß Riesenzellen nicht immer Fett enthalten, in Tuberkeln ohne Zerfall und Fett können sie auch unversehrt und fettfrei sein; sie sind dann fast immer klein. In anderen Tuberkeln sind sie der einzige Ort des Fettgehaltes in gewöhnlich zahlreichen feinen Tropfen, die stets am Rande liegen, mitten zwischen den Kernen und auf der Gegenseite; sehr häufig, doch nicht regelmäßig ist dann die homogene Beschaffenheit ihres Protoplasmas, also eine regressive Veränderung nachzuweisen. Je größer die Riesenzellen sind, je enger ihre örtliche Beziehung zu Zerfallsgebieten und namentlich zu fetthaltigen Randzonen ist, umso stärker ist der Fettgehalt in der angegebenen Form. Ganz große mit sehr viel Kernen und sehr viel Fetttropfen am Rand weisen wohl stets Zerfallsveränderungen auf. Selbst im Zerfallsgebiet kann man zuweilen die ehemaligen Riesenzellen an ihren noch nach dem angegebenen Typus gelagerten Fetttröpfchen erkennen.

Eine Gummigeschwulst unterscheidet sich in Bezug auf den Fettgehalt nicht wesentlich von der Verkäsung bei der Tuberkulose, doch fehlt der Charakter des Konglomerats und die davon abhängige Verteilung des Fetts. So, wie bei der Tuberkulose, liegt das Fett in kleinen Tröpfchen an der Grenze des Zerfallenen und nicht Zerfallenen als schmaler Saum. Besonders deutlich haben wir an einem Beispiel eine ganze Anzahl von in regelmäßigen Abständen stehenden Fettsäumen beobachtet. Gerade bei der syphilitischen Hyperplasie, wo die Beteiligung der Intima eine noch größere Rolle spielt, als bei der tuberkulösen, ist die obige Deutung des Fortschritts der Nekrose in Schüben nahegelegt.

Auch für sämtliche Geschwülste mit Nekrose gelten dieselben Regeln. Das Fett ist an den Rand des Zerfallenen und an das unmittelbar anstoßende noch nicht völlig Zerfallene gebunden. Wir wollen an einigen Beispielen die verschiedenen

Formen, in denen dieser Fettgehalt auftritt, klarlegen, auch dabei bereits Besprochenes noch einmal bestätigen und weitere Eigentümlichkeiten erwähnen.

Bei einem ulcerierten Lippenkarzinom sind die peripherischen Teile an der Seite und im Grunde frei von Fett, sind sie ja doch die übermäßig durchströmten nekrosefreien; der Grund des Ulcus zeigt den geringen Fettgehalt, von dem ebenfalls bereits die Rede gewesen ist. Der prominente Teil enthält verhornte Zellen in der Mitte der Zellzüge, ganz ohne Fett. Diese Form der Nekrose des Protoplasmas ist also mit Fettbildung unverträglich. Wo aber viele mehrkernige Zellen mit starken Zerfallsveränderungen neben dem Horn und zwischen seinen Lamellen liegen, enthalten sie viele feinste Fetttröpfchen. Dieselben mehrkernigen Zellen, in den peripherischen, erhaltenen Teilen der Karzinomzellzüge angetroffen und selbst unversehrt sind fettfrei.

Neben der Verhornung ist oft der gewöhnliche, einfache Zerfall der Karzinomzellen gleichzeitig vorhanden, oft auch am selben Ort. In derartigen Fällen ist das Fett an den nicht verhornten Teilen des Zerfallenen streng gebunden, z. B. in einer Krebsperle so, daß fettfreie Hornschichten ein fetthaltiges hornloses Centrum umgeben. Wird der Grund eines ulcerierten Plattenepithelkarzinoms, wie so oft, von Hornlamellen und einfach zerfallenen Karzinom- und Eiterzellen gebildet, so kann man die gleiche Beobachtung machen.

Zwischen den Höckerchen eines Papilloms sammeln sich desquamierte und extravasierte Zellen an, die ebenfalls, soweit nicht verhornt, Fett enthalten. Handelt es sich um ein papilläres Karzinom, z. B. der Glans, so ist das typische Verhalten so, daß im papillären Teil, der der periphere, jüngste ist, die abgeschuppten Zellen die einzigen mit Fett sind; in der Tiefe und mehr centralwärts schließt sich dann eine Zone an, in der der papilläre Charakter in den des gewöhnlichen alveolären Karzinoms übergeht; gewöhnlich fehlt auch hier noch Zerfall und damit Fett, im ulcerierten centralen Teil, der die zellreichsten Partien und reichlichen Zerfall aufweist, ist dann oft außerordentlich viel Fett vorhanden mit oder ohne Horn, im centralen zerfallenen Teil der Zellzüge und im Grunde des Ulcus.

Dieselbe Verteilung des Fettes ist an teilweise papillären Zylinderzellkarzinomen des Magens und Darms zu beobachten; wir wählen ein teilweise schleimhaltiges als Beispiel.

Die rein papilläre Peripherie mit ausschließlich nach oben erfolgtem Wachstum ist völlig fett- und zerfallsfrei. Sie geht unmerklich in Cylinderzellkarzinom über, mit Ausdehnung auch in die Tiefe: der einzige Ort des Fettgehaltes sind hier die oft reichlichen freien Zellen in den mit fettfreien Zellen ausgekleideten Karzinomschläuchen. Das Centrum der Neubildung besteht aus Gallertkarzinom, es ist der älteste Teil, von dem wir nach der Beschaffenheit der peripherischen Teile annehmen müssen, daß er die Vorstufen des Papilloms und Cylinderzellkrebses durchlaufen hat: hier ist denn auch der Zerfall am stärksten und dessen Fettgehalt sehr bedeutend; sind die Zerfallsbezirke groß, so ist auch hier eine deutliche Randzone besonders starken Fettgehaltes vorhanden. Der Grund des Ulcus enthält auch hier wie immer Fett.

Beim Mammakarzinom ist zunächst der Fettgehalt des Zerfallenen in der gleichen Art zu beobachten wie bei irgend welchen anderen Neubildungen. Größere Zerfallsbezirke haben meist eine Randzone besonders starken Fettgehaltes; zuweilen schließen sie kleinere Bezirke ein; von denen jeder wieder eine Randzone aufweist, ähnlich dem Verhalten des Konglomerattuberkels.

Einige Eigentümlichkeiten entstehen durch die Ausführungsgänge des Organs, und zwar die mittlerer Größe. Das gewöhnliche Verhalten, falls sie nicht unverändert vom Karzinom eingeschlossen sind, ist so, daß die Ausführungsgänge mit einer Schicht wohl erhaltener Karzinomzellen ausgekleidet sind, von der wir nicht einsehen, warum sie nicht an Ort und Stelle durch Hyperplasie des Ausführungsgang-Epithels entstanden sein soll, im Centrum dieses Zellzylinders liegt meist Zerfallsmaterial. Dieses enthält oft sehr reichliches Fett in feinen Tropfen, wie gewöhnlich; die auskleidende Zellschicht ist frei von Fett oder enthält sehr wenige feinste Tröpfchen, wie sie sich auch sonst am Rand von Zerfallenem finden.[1])

[1]) Zuweilen besteht hier auch schon Fettgehalt, wenn er im übrigen Karzinom noch fehlt; wir glauben als genügende Erklärung annehmen zu dürfen, daß bei der Karzinomhyperplasie im Innern der Mamma das Transsudat mit Hilfe der Lymphgefäße weggeführt werden kann, aus den Ausführungsgängen nicht in gleichem Maße.

Die Ansicht von Ritter über „„die verschleppten Zellen“ in den Drüsengängen beim Mammakarzinom“ (Zieglers Beiträge 31. Band, 1902), die er für „Colostrumkörperchen“ ansieht, teilen wir nach dem Gesagten nicht. Genauer darauf einzugehen, müssen wir uns hier versagen, wo es sich um den Fettgehalt handelt.

Ein Vorstadium, wie es an den kleinsten Ausführungsgängen häufig ist, wo etwa Gänge dieser Größe ganz mit unversehrtem Epithel ausgefüllt wären, fehlt. Es kommt eben in den mittleren Ausführungsgängen nur zur Bildung einer Zellschicht von ganz bestimmter, vom Druck der von außen eindringenden Ernährungsflüssigkeit abhängiger Höhe, das zerfallene Material entsteht also durch eine Art Desquamation. Man kann also auch sagen, daß der durch die Wand des Ausführungsgangs eindringende Transsudatstrom Fett auf eine weitere Entfernung liefert, als genügendes Material zur Zellvermehrung und -erhaltung. Es ist das nur eine weitere Illustration der von uns den Beziehungen zwischen Nekrose und Fett gegebenen Auffassung.

Ein anderer ebenfalls nicht seltener Befund ist der, daß inmitten der ganz unversehrten peripherischen Zone, ja sogar im unveränderten Mammagewebe Ausführungsgänge meist mit ihrer normalen Epithelauskleidung liegen, mit ausschließlich zerfallenem Material als Inhalt, das wiederum fetthaltig ist, gewöhnlich unverhältnismäßig stark. Regelmäßig kann man dann im Centrum des Karzinoms Zerfall mit Fett nachweisen, und von hier ist der mit Fett gemischte Zerfallsbrei in den Ausführungsgängen weiter transportiert worden, man darf wohl annehmen, auf Grund des beim Karzinomwachstum erhöhten Gewebsdrucks. Die große Fettmenge erklärt sich somit durch Ansammlung aus einem großen Gebiet und auch wohl daraus, daß Eiweisstoffe leichter in lösliche Form übergehen und dadurch verschwinden können, als Fett.

Dieselben Momente werden auch die Ursache sein, daß in Scirrhusteilen eines Karzinoms gewöhnlich sehr viel Fett zwischen den dicken Bindegewebsbalken liegt, in Zelltrümmern, zum Teil aber auch frei und zu großen Tropfen zusammengeflossen. Das scirrhöse Centrum ist früher zellreich gewesen, wie die stets zellreiche Peripherie erschließen läßt. Beim Zerfall der Karzinomzellen hat sich wie sonst das Fett gebildet; während die anderen Zerfallsprodukte, namentlich des Protoplasmas, allmählich durch Verflüssigung und Diffusion verschwinden können, fehlt es zur Auflösung des Fettes an oxydierender oder spaltender Kraft. Sinkt dann das Gerüst des Scirrhus in sich zusammen, so sehen wir seine Maschen oft äußerst fettreich.

Auch das Sarkom gibt zu einigen Bemerkungen Anlaß, so wenig es sich auch im allgemeinen in Bezug auf den Fettgehalt von den anderen Neubildungen unterscheidet. So sieht man auch bei Sarkomen die Randzonen mit Fett an größeren Zerfallbezirken, sieht in solchen kleinere noch mit Randzone eingeschlossen.

In manchen, namentlich den sogenannten perivasculären Sarkomen sind von der ursprünglich soliden Neubildung, die sich am Rand stets als solche neu bildet, nur noch dickere oder dünnere Zellzylinder um je einen axialen weiten Blutraum unversehrt erhalten. Die zerfallenen Geschwulstteile, die die Zwischenräume zwischen den Zellzylindern ausfüllen, enthalten viel Fett wie sonst Zerfallenes. Es gibt z. B. in dem Tumor, den wir hier im Auge haben, einem Sarkom des Hodens, Gegenden, wo die Geschwulst zwar noch überall Kernfärbung aufweist, jene Isolierung der Zellzylinder aber immerhin schon angedeutet ist durch leichte regressive Veränderungen von Zellstraßen. Diese heben sich erst im Osmiumpräparat deutlich ab durch ihren Fettgehalt.

Ohne Zweifel entsteht dieser Bau des „perivasculären" Sarkoms so, daß der Blutdruck sinkt und nicht mehr zur Erhaltung der vollständigen Geschwulst ausreicht, sondern nur noch zu der der Zellzylinder. Wiederum dringt aber der Transsudatstrom mit seinen Fettkomponenten weiter als mit seinem zur Ernährung ausreichenden Material.

Eine Modifikation des eben Besprochenen haben wir an einem anderen Sarkom, im Mesocolon transversum, beobachtet. In mit bloßem Auge sichtbaren erweichten, fast verflüssigten Bezirken weist das Mikroskop um axiale weite Bluträume liegende Zellzylinder nach, in sehr großen Abständen von einander. Fett findet sich hier am Rand des großen nahezu verflüssigten Gebietes als Saum, aber auch in den Zellmänteln; diese letzten noch erhaltenen Teile standen kurz vor dem Zerfall, der ringsum so große Fortschritte gemacht hatte, und enthalten daher Fett, das ihnen im ersten Fall gefehlt hat, wo das Verhältnis zwischen Erhaltenem und Zerfallenem umgekehrt war.

Nachdem sich in der beschriebenen Weise Fett im Nekro-

tischen gebildet hat, kann es an Ort und Stelle gespalten werden und ein Teil durch Synthese in anderen Zellen neu entstehen. Es handelt sich also um dasselbe, was wir bei Besprechung des Schwundes des Fettgewebes erwähnt haben.

Sehr deutlich ist dies nachzuweisen in den Fällen, wo fetthaltiges Zerfallmaterial unmittelbar an unversehrtes Bindegewebe, z. B. das Stroma eines Karzinoms grenzt. Es muß zunächst Wunder nehmen, daß etwas derartiges überhaupt vorkommt: werden doch die Karzinomzellen vom Blut des Bindegewebes ernährt. In der Tat setzt ein derartiges Vorkommnis auch eine Herabsetzung der Circulation im Bindegewebe voraus, die wohl noch genügt, dieses zu erhalten, die Karzinomzellen nicht mehr. So wenig wir sie auch im Einzelnen verstehen, an der Tatsache der verschieden starken Reaktion vom Bindegewebe und Epithel auf Herabsetzung der Circulation ist nicht zu zweifeln: experimentell läßt sie sich leicht z. B. am weißen Niereninfarct von geringer Größe bestätigen, wo das Epithel zu Grunde geht, das Bindegewebe aber nicht.

Kehren wir zu unserem Befund zurück, so handelt es sich also um den Fall, daß fetthaltiges Zerfallsmaterial dicht an erhaltenes Stromabindegewebe angrenzt. Man sieht dann fast immer auf eine kurze Strecke die Zellen im Bindegewebe wieder mit den feinsten, gleichmäßig großen Fetttröpfchen angefüllt. Das übrige Stroma ist, wie immer hyperplastisches Bindegewebe, durchaus fettfrei; ein Zusammenhang zwischen den beiden Befunden besteht also unzweifelhaft. Am auffallendsten ist der Befund, wenn es sich um ein Karzinom mit sehr großen Alveolen handelt, in deren Mitte fettreiches Zerfallsmaterial liegt; von diesem reicht zuweilen nur ein scharf begrenzter Streifen an das Stroma, und dieses enthält dann Fett nur an dieser Berührungsstelle und ihrer nächsten Umgebung, wo es allmählich abnimmt.

Bei mehreren Zylinderzellkrebsen ist uns sogar ein stärkerer Fettgehalt im Bindegewebe als in dem dieses berührenden zerfallenen Karzinomalveolus aufgefallen; es dürfte das damit zusammenhängen, daß das Hohlraumsystem eines Zylinderzellkarzinoms einheitlich ist, so daß es das Fett in einer flüssigen Masse einschließt, die allmählich viel Fett aus entfernteren Re-

gionen an das Bindegewebe heranführen kann. Auch im Grunde von manchen Krebsgeschwüren, wenn sehr fettreiches Zerfallsmaterial, hervorgegangen aus Tumorzellen, dem zellreichen Bindegewebe aufliegt, ist dessen Fettgehalt oft sehr stark; betrachtet man eine dicht daneben gelegene Stelle, wo sich Karzinomzellen zwischen Belag und Bindegewebe schieben, so sind jene fetthaltig, dieses aber nicht.

Nicht anders verhält sich das Sarkom. Ein großenteils zerfallenes und daher fetthaltiges Sarkom des Hodens berührt in diesem Zustand die Albuginea: deren lange spindliche Zellen, die in ihren regelmäßigen Abständen liegen, enthalten viele feinste, gleichmäßig große Fetttröpfchen in ihren Zellleibern. In demselben Tumor sind Septen aus hyperplastischem Bindegewebe rings umgeben von zerfallenem fetthaltigen Tumorgewebe und weisen dann ebenfalls Fetttropfen in ihrem Protoplasma auf.

Ein anderes alveoläres Hodensarkom läßt sich in drei Zonen einteilen: eine nahe der Albuginea, völlig unversehrt, doch nur einige Millimeter breit, eine etwas größere mittlere, in der das Bindegewebe erhalten ist, die centrale bei weitem größte, in der alles zerfallen ist. Während die erste Zone wieder fettfrei ist, enthält die zweite in den ungewöhnlich großen, langen Bindegewebszellen sehr viel Fett, mehr als nach dem nur geringen Fettgehalt der zerfallenen Sarkomzellen dieser und der centralen Zone zu erwarten wäre. Es muß also hier eine Anhäufung von dem Centrum entstammendem Fett stattgefunden haben.

An dem bereits früher herangezogenen Sarkom im Mesocolon transversum verhält sich die verdickte Serosa so, wie wir es vorhin von der Albuginea des Hodens erwähnt haben; wiederum sind es unzweifelhaft fixe Zellen, deren Protoplasma mit feinsten, gleichmäßig großen Fetttröpfchen angefüllt ist; besonders ist das nahe großen, hypertrophischen Gefäßen der Fall.

Solche Beispiele ließen sich leicht vermehren. Aus dem Angeführten geht jedenfalls einwandsfrei hervor, daß es sich bei der Serosa und Albuginea um Synthese von Fett nach vorhergegangener Spaltung des Tumorfettes gehandelt hat. Es ist hier nichts anzuführen, das auf eine Beziehung des Fettes zu sich vorbereitendem Zerfall (im Sinne unserer Auffassung) hinwiese;

es ist ferner nicht an eine direkte Aufnahme von Fett zu denken, da solches nirgends zwischen den Fasern in freier Form zu sehen ist; ebensowenig an Wanderzellen, — es sind die langen fixen Zellen in ihren regelmäßigen Abständen und enger Anlagerung an den Bindegewebsfasern, die das Fett enthalten. Weniger entschieden möchten wir uns für die Fälle aussprechen, wo fetthaltige, zerfallene Tumorzellen an fetthaltiges Stroma angrenzen. Hier könnte es sich um einen circumscripten, in Ausbildung begriffenen Zerfallsbezirk handeln, in dem das Fett aus dem Transsudat der Nachbarschaft entsteht, aus dem Blut, nicht aus dem Tumorfett stammt. Dagegen spricht freilich, daß man solche Zerfallsbezirke in dieser Form fertig ausgebildet nicht beobachtet; noch mehr der Umstand, daß, wie angegeben, der Fettgehalt der langen Bindegewebszellen oft unverhältnismäßig stark ist, stärker als man ihn bei Zerfall zu beobachten pflegt. Das paßt besser zur Aufspeicherung, die Zersetzung des Fettes würde dann natürlich am Berührungsort zwischen durchströmtem Bindegewebe und Zerfallsmaterial stattfinden. Keinesfalls handelt es sich aber auch hier um „Phagocytose“, freies Fett fehlt fast stets ganz, und wo es einmal zwischen die Bindegewebsfasern hineinreicht, hat es nicht die gleichmäßige feine Beschaffenheit, wie im Zellleib.

Wir möchten uns also für die Auffassung als Synthese aus gelöstem Tumorfett aussprechen, im gleichen Sinne wie früher das Auftreten von Fett in Bindegewebszellen der Septen des schwindenden Fettgewebes und in Karzinomzellen bei ihrem Wachstum im Fettgewebe.

Bisher haben wir uns fast ausschließlich mit primären Tumoren beschäftigt. Über sekundäre, in Lymphdrüsen und anderen Organen, wie sie von uns zahlreich untersucht sind, ist nichts besonderes zu sagen, sie verhalten sich in Bezug auf das Fett nicht etwa stets wie der zugehörige Haupttumor, sondern wie Neubildungen überhaupt. Zu einem kleinen fettfreien Haupttumor können also z. B. große, stark zerfallene Lymphdrüsen mit viel Fett gehören; umgekehrt, zu einem fetthaltigen Haupttumor vielleicht große, doch noch zerfallsfreie Lymphdrüsenmetastasen, die sich dann wie die Peripherie der primären Geschwulst verhalten, das heißt, fettfrei sind; die erbsen-

große, zerfallsfreie Karzinommetastase in der Niere ist fettfrei, die haselnußgroße im selben Organ mit centralem Zerfall enthält Fett. Auch was wir zuletzt von Spaltung und Wiederaufbau des Fettes besprochen haben, gilt für die sekundären Geschwülste, und läßt sich z. B. an den fixen Zellen der Kapsel einer Lymphdrüse beobachten.

Ein Rückblick lehrt uns 1. daß Fettschwund auftritt bei verstärkter Durchströmung mit Blut und Lymphe, 2. daß dieses fortgeführte Fett zu einem sehr geringen Teil wieder aufgebaut werden kann, wir dürfen hinzufügen, z. T. jedenfalls vorübergehend; 3. daß Transsudat, an Orten sinkenden Blutdrucks in verlangsamter Strömung die anscheinend noch unversehrten oder schon regressiv veränderten Zellen durchtränkt und Fett in ihnen entstehen läßt, ebenfalls durch Synthese.

Es liegt uns daran, den bereits angeführten Beispielen noch einige anzufügen, wo unseres Erachtens ebenfalls die Kreislaufsverhältnisse genügend beurteilt werden können, um daraus das Verhalten des Fettes zu verstehen.

Wir nennen an erster Stelle die Teleangiektasie, das sogenannte Haemangiom des Fettgewebes. Es wird bekanntlich fast allgemein zu den Geschwülsten gerechnet; wir sind der Ansicht, daß der Beweis einer Neubildung von Kapillaren hierfür nicht erbracht ist, daß vielmehr der normale, bekanntlch sehr beträchtliche Gehalt des Fettgewebes an Kapillaren vollkommen zum Verständnis ausreicht. Die Untersuchung lehrt, daß die Läppchen der Teleangiektasie umgewandelte Fettgewebsläppchen sind, in denen eine im letzten Grunde von den Arterien und deren Nerven abhängige verstärkte Durchströmung der Kapillaren zur Erweiterung und leichten circumkapillären Bindegewebshyperplasie geführt hat.

Dabei schwindet das Fett. Die Umwandlung schreitet, wie man sich wenigstens in vielen Fällen überzeugen kann, vom Centrum des Läppchens nach der Peripherie hin fort, also in derselben Richtung, wie bei der Umwandlung in Myxom und Myxosarkom. Die Fettzellen in Läppchen, die Zwischenstufen zwischen Fettgewebs- und Teleangiektasie-Läppchen darstellen, enthalten in den Maschen zwischen bereits erweiterten Kapillaren Zellen mit verkleinertem, doch einheitlich gebliebenem Tropfen

oder auch solche mit verschieden großen, relativ groben Tropfen. Wieder aufgebautes Fett haben wir nicht beobachtet.

Das Fett schwindet also gerade so, wie bei Bindegewebshyperplasie oder Tumorwachstum im Fettgewebe. Gewiß kommt jeder Form dieser so verschiedenartigen Hyperplasieen ein bestimmter Typus von Hyperämie zu, — gemeinsam ist aber vermehrte Durchströmung, und wir machen auch bei der Teleangiektasie den Fettschwund von dieser abhängig.

Bei unserem letzten Beispiel der Teleangiektasie läßt sich die aus den Kapillaren austretende Flüssigkeit nicht nachweisen, sondern nur erschließen aus der Tatsache, daß an der Außenseite des Kapillarrohres etwas neu entsteht: Fasern und Zellen. Wir stellen demgegenüber den Fall, wo eine bindegewebige Membran mit ihrem epithelialen Überzug von einer großen, leicht nachweisbaren Menge von Transsudat aus hyperämischen Gefäßen durchströmt wird; bei der Pneumonie und bei der Entzündung der serösen Häute.[1])

Bei gleichzeitiger Hepatisation mehrerer Lappen, ferner bei lobulärer Hepatisation hat man das anatomische Produkt sämtlicher Stadien des Prozesses vor sich, makroskopisch leicht an Farbe und Konsistenz, mikroskopisch an Art und Erhaltungszustand der Zellen und des Fibrins in den Alveolen zu erkennen.

Unsere Untersuchungen haben übereinstimmend ergeben, daß bei Hyperämie, Oedem und Ansammlung weniger Zellen in den Alveolen Fett fehlt. Bei vollständiger Hepatisation durch wohl erhaltene Zellen allein oder gleichzeitig mit Fibrin liegt das Fett in spärlichen kleinen Tropfen in vereinzelten, regellos zerstreuten Zellen des Pfropfes, ferner in sehr großen Tropfen in vergrößerten Zellen, die der Alveolarwand lose anhaften und zweifellos halb abgelöste hypertrophische Epithelzellen sind. Hat diese Art der Hepatisation länger bestanden, wie leichte Zerfallsveränderungen an Zellen und Fibrin andeuten, so ist der Fett-

[1]) Gerade bei der Hepatisation der Lunge sind auch wir, wie vorher Kaiserling und Orgler (a. a. O.), auf die mit Osmiumsäure nur grau gefärbten Tröpfchen gestoßen; wie eine nochmalige Durchsicht der Präparate lehrt, besteht ein Parallelismus mit dem Verhalten des Fettes.

gehalt viel reichlicher, im Vergleich mit den anderen von uns besprochenen Objekten überraschend reichlich.

Bei der gelben Hepatisation, wo Zellen und Fibrin ausgesprochene Zerfallsveränderungen aufweisen, wo die Hepatisation schon locker und ungleichmäßig geworden ist, ist stets sehr reichlich Fett in vielen sehr großen Tropfen in Zellen, Zelltrümmern und frei in den Alveolen, aber auch in den Zellen der Septen, hier aber in feinen, gleichmäßig großen Tropfen zu finden.

Hat es sich um eine Pneumonie durch Wirkung der Gifte von Tuberkelbazillen auf die Gefäßnerven gehandelt, so weicht der Befund etwas ab. Ein Stadium der gelben Hepatisation im Sinne der gewöhnlichen Pneumonie mit der starken Steigerung des Fettgehaltes gibt es hierbei nicht, es tritt bekanntlich statt Verflüssigung eine feste Gerinnung auf, und die größeren und kleineren verkästen Bezirke verhalten sich in der Lunge ähnlich, wie in einer Lymphdrüse mit Tuberkulose oder zerfallene Stellen in einer Geschwulst, nur ist der Fettgehalt als Randzone und im Innern des Zerfallsbezirkes wiederum auffällig groß. Die Vorstadien verhalten sich wie bei der gewöhnlichen Hepatisation; man findet auch nicht selten Alveolen, wo die kubischen bis cylindrischen, auskleidenden Zellen, die als hypertrophisch anzusehen sind, fettfrei, die im Lumen abgestoßen liegenden sehr stark fetthaltig sind.

Der Fettgehalt der Pleura korrespondiert mit dem der Lunge. Er fehlt, z. B. wenn das darunter gelegene Lungengewebe kurz vor und auch noch während der roten Hepatisation fettfrei ist. Untersucht man die Stellen, wo die Pleura mit Fibrinbelag über fest hepatisiertem Lungengewebe liegt, so enthalten die hypertrophischen Epithelzellen oft allein Fett in zahlreichen Tropfen, oder von den leicht vermehrten Pleurazellen einige. Bei starkem Fettgehalt des Lungengewebes, also nachdem der Zerfall eingesetzt hatte, können sämtliche Zellen der Pleura, sämtliche Epithelzellen und Zellen des Exsudats viele Tröpfchen enthalten.

Ganz denselben Befund sehr starken Fettgehaltes haben wir bei Fibrinbelag mit vielen Zellen am Boden eines Typhusgeschwürs gefunden. Die Beziehung auch dieses Fettgehaltes zur Nekrose wird hier durch die fibrinoide Umwandlung der Bindegewebs-

fasern der Serosa noch besonders hervorgehoben. Ähnliches gilt für das Verhalten des Pleuraexsudates und des Pleurafibrinoids bei Lungentuberkulose. — Ohne daß unsere Mitteilungen vollständig wären, genügen sie, um über den Fettgehalt bei Pneumonie und Pleuritis folgendes auszusagen.

Im ersten Stadium der vermehrten Durchströmung mit Blut und Transsudat fehlt das Fett, wie regelmäßig an allen anderen Orten mit derselben Circulation beobachtet wird. Im weiteren Verlauf ist Hyperämie mit Stromverlangsamung, zunächst noch mit Fortdauer des nun eiweißreich gewordenen Transsudatstromes vorhanden. Die Stromverlangsamung ist ein zu regressiven Veränderungen und schließlichem Zerfall der vermehrten Zellen führender Zustand. Unter diesen Bedingungen haben wir auch sonst stets Fettansammlung beobachtet. Sämtliche in der Lunge und Serosa befindlichen Zellen irgend welcher Art verhalten sich inbezug auf Fettgehalt, wenn wir von Schwankungen in der Menge absehen, gleich, — es nimmt nicht wunder, da sie ja unter denselben Circulationsbedingungen stehen, von denen wir den Fettgehalt abhängig machen.

Auf andere Fälle abnormen Fettgehaltes beim Menschen — wir denken hier vor allem an Herz, Leber, Nieren, Arterien — einzugehen, dürfte zur Zeit noch nicht möglich sein, da über die Kreislaufsverhältnisse beispielsweise bei der großen weißen Niere, Lebercirrhose, Arteriosklerose nichts bekannt ist.

Indem wir diese Objekte weiteren Untersuchungen überlassen, holen wir noch einige allgemeine, für das hier behandelte Gebiet wichtige Punkte nach.

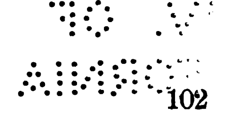
Wir haben beim Schwund des Fettgewebes neben der bloßen Verkleinerung des einheitlichen Tropfens, eine Zerlegung des großen, einheitlichen Tropfens in mehrere ungleichmäßig große gesehen, deren Gesamtmenge unzweifelhaft eine Abnahme des Fettes bedeutet. Nie haben wir bei unseren Beobachtungen unter diesen Umständen eine Zerlegung in zahlreiche gleichmäßig große, feinste gesehen, — diese Form des Fettgehaltes haben wir auf Synthese zurückführen müssen. Beide Formen sind scharf getrennt, wie unsere zahlreichen Angaben dartun, doch stellen wir durchaus nicht in Abrede, daß unter anderen Bedingungen auch andere Regeln über die Form des Fettgehaltes

gelten, daß einerseits vielleicht große Tropfen in viele kleinste zerfallen, und andererseits sich kleinste Tropfen zu größeren und schließlich zu einem einheitlichen Tropfen vereinigen können.

Von großem Wert wäre es, die Rolle von Oxydation und fermentativer Spaltung beim Fettschwund getrennt zu kennen. Das Mikroskop vermag diese Aufgabe nicht zu lösen. Nur daß bei unseren Beispielen von Fettschwund Fettspaltung überhaupt mitbeteiligt ist, haben wir mit Sicherheit aus dem von uns als Synthese nachgewiesenen Befund, so geringen Umfanges er auch ist, schließen dürfen.

Derartige Zellen stehen, wie unsere Beschreibungen lehren, unter Bedingungen, die dem Verharren des Fettes feindlich und fettschwundgünstig sind. Wir sehen demnach diese nur bei stärkster Fettzufuhr auftretende Form des Fettgehaltes in unseren Beispielen jedenfalls zum Teil, nämlich in den Tumorzellen, als etwas vorübergehendes an. Im Fall des Bindegewebes können wir nicht sagen, warum zuweilen sich nur einige Zellen zwischen vielen anderen fettfreien durch Fettgehalt auszeichnen. Es muß ein Stadium in der Existenz des Protoplasmas geben, in dem es einerseits leichter von der Gewebsflüssigkeit durchtränkt wird, andererseits chemische Umsetzungen in ihm hintangehalten sind. Es liegt nahe, in den fetthaltigen Zellen die ältesten unter den zahlreichen des hyperplastischen Bindegewebes zu sehen.

Unsere Mitteilungen sind erst vollständig, wenn wir einige Ausnahmebefunde erwähnt haben, so z. B., daß einige Male Fettgehalt trotz Zerfall vermißt worden ist. Es hat sich dabei immer um kleine Zerfallsbezirke gehandelt, und angesichts der sonst so ausgesprochenen Konstanz des Fettbefundes dürfen wir sagen, daß wohl die Kürze der Zeit die Bildung einer nachweisbaren Fettmenge verhindert hat. Dasselbe gilt für das selten beobachtete Fehlen des Fettes in Geschwulstzellen, die von Fettzellen dicht umgeben waren; auch ist an besonders starke Hyperämie und besonders starkes Wachstum zu denken, mit dem schnellster und vollständigster Fettschwund verbunden ist, z. B. bei sehr umfangreichem Wachstum ohne Zerfall von Karzinomen im Fettgewebe des Abdomens. In mehreren anderen Fällen trifft diese Erklärung vielleicht auch zu: beim Wachstum des Lymphosarkoms, der leukämischen und pseudoleukämischen Tu-



moren im Fettgewebe fehlt trotz stärksten Fettschwundes und innigster Berührung der Fettgehalt der Zellen; ihr Protoplasma pflegt freilich auch so schwach entwickelt zu sein, daß es schwer nachweisbar ist.

Nach Abschluß unserer Beobachtungen an menschlichem Material haben wir durch Tierexperimente versucht, die gewonnenen Ansichten zu bestätigen und zu ergänzen.

Die erste Gruppe von Versuchen besteht in der Implantation von Fettgewebe in die Peritonaealhöhle. Sie ruft, wie man sich durch den Augenschein überzeugt, eine sofortige starke Hyperämie der das Stück berührenden Serosaflächen hervor, die nur durch Alteration des Gefäßnervensystems erklärt werden kann und sehr lange bestehen bleibt, viel länger als unsere Experimente gedauert haben. Von ihrer Dauerhaftigkeit kann man sich durch Laparatomie und häufig auch sogar noch bei der Sektion überzeugen.

Es wurde Netz- und Nierenfettgewebe von eben laparatomierten Kaninchen benutzt; bis zur Einpflanzung in den Bauch von Meerschweinchen verstrichen wenige Minuten. Es waren meist mehrere Stückchen, die größten bohnengroß.

Nach drei Tagen sind die Veränderungen geringer ausgebildet, die wir weiter entwickelt von einem sechs Tage nach der Operation untersuchten Tier beschreiben wollen.

Das implantierte Fettgewebe, dessen Kerne sämtlich gefärbt sind, liegt eng der Leberserosa an und wird stellenweise durch etwas Fibrin fixiert. Nur soweit die enge Berührung stattfindet, enthält die erste und zweite an die Serosa anstoßende Reihe von Leberzellen viele Fetttropfen, ungefähr gleichgroße, etwa von der Größe eines halben Leberzellkerns.

Aus dem Fettgewebe ist viel Fett verschwunden. Während die centralen Zellen Form und Fettgehalt bewahrt haben, sind in einer schmalen, peripherischen Zone die Fetttropfen in den Zellen verkleinert und zackig, zum Teil überhaupt nicht mehr nachzuweisen, dafür liegt eine unregelmäßig gestaltete, freie Fettmasse zwischen mehrkernigen Zellen, die sich auf eine Breite von 2 Fettzellen ins Innere erstrecken. Diese Zellen enthalten sämtlich viele gleichmäßig große, feinste Fetttröpfchen, gleichgiltig, ob sie jener groben, durch Zusammenfließen von freigewordenen Fettzelltropfen entstandenen Fettmasse anliegen oder nicht. Dabei sind nirgends feine Fetttröpfchen außerhalb der Zellen vorhanden, die sie im Innern so reichlich enthalten.

Das Netz, das dem implantierten Fettgewebe angelegen hatte, ist auch im Präparat noch sehr blutreich und mit mehrkernigen Zellen durchsetzt. Die Netzfettzellen haben verkleinerte, doch einheitliche Tropfen, Bindegewebszellen und mehrkernige Zellen im Netzgewebe enthalten viele feinste Tröpfchen von gleichmäßiger Größe.

Ein ganz ebenso behandeltes und zur selben Zeit nach dem Eingriff untersuchtes Tier bietet einige Abweichungen. Während beim vorigen Tier im Innern des implantierten Stückes die Fettzellen so eng lagen, wie in der Norm, und daher polygonal waren, ist in diesem Fall das Fettgewebe stark aufgelockert durch Ödem, die Fettzellen liegen in Abständen. Die Fetttropfen in ihnen sind teils ganz, teils nur am Rand in eine Anzahl grober, ungleichmäßig großer zerlegt und dabei verkleinert. Es ist also mehr Fett geschwunden, als beim vorigen Tier. Alles, was von Zellen in der Nähe ist, vermehrte Spindelzellen mit einem und kugelige Zellen mit mehreren Kernen, enthält viel Fett, mehr als beim ersten Tier, namentlich auch die vergrößerten, doch nicht vermehrten Spindelzellen der Milzserosa, der das Stück anliegt.

Für die Termine von 9 und 12 Tagen können wir uns kurz fassen. Die Bindegewebshyperplasie nimmt zu, der Zerfall des Fettgewebes desgleichen, so daß nur noch freies Fett, zu groben Massen zusammengeflossen, vorhanden ist. Der Zerfall der mehrkernigen Zellen schreitet rasch fort, und wenn ihre letzten Spuren verschwunden sind, ist auch von dem vorher in ihnen angesammelt gewesenen Fett nichts mehr nachzuweisen. Dagegen ist in den fixen Zellen des hyperplastischen Bindegewebes auch am 12. Tage noch Fettgehalt zu beobachten in der angegebenen Form, mit der größeren Entfernung vom Implantierten abnehmend.

Die Übereinstimmung mit den am menschlichen Material gewonnenen Sätzen liegt auf der Hand und braucht nicht erst begründet zu werden. Wichtig ist nur, daß in unseren Tierexperimenten der Fettschwund ohne Circulation genau in der gleichen Weise erfolgt, wie im Fettgewebe selbst bei erhöhter Durchströmung: die hyperämische Serosa liefert das eindringende Transsudat, und an dessen Gegenwart ist der Fettschwund gebunden. Das dürfte so aufzufassen sein, daß es sich um oxydative oder spaltende Fermente handelt, die, in der Flüssigkeit enthalten, entfernt vom fließenden Blut ebenso wirken wie im durchströmten Gewebe.

Die Übereinstimmung trifft auch für den Fettaufbau zu in den Bindegewebszellen des implantierten Fettgewebes und den mehrkernigen Zellen, die nach Extravasation in der Serosa ins Innere des Stückes hineingeschwemmt worden sind, in den Leber-

zellen und Milzserosazellen, in deren Nähe so viel Fett zersetzt wurde.

Die zweite Versuchsreihe bezieht sich auf die Implantation von Leber- und Nierenstückchen ins Abdomen desselben Tieres, von dem die Teile durch Exstirpation der linken Niere und Scheerenschnitt in den scharfen Leberrand entnommen waren; wieder verflossen wenige Minuten zwischen den beiden Akten des Eingriffs. Diese Versuche sollten die Erfahrungen über Nekrose und Fettgehalt erweitern. Leber und Niere müssen bei der Besprechung getrennt werden.

a) Leber.

Nach 1½ Tagen ist eine Grenzzone, bestehend aus 3—4 Reihen kernloser Leberzellen entstanden, die vollständig mit groben Fetttropfen angefüllt sind. Weiter im Innern im Abstand von ½ Lobulusradius von der Oberfläche, von jener Zone durch Lebergewebe mit sehr geringem Fettgehalt und leeren, klaffenden Kapillaren getrennt, liegt die Leukocytenzone, das heißt, es sind die Kapillaren mit Leukocyten und deren Trümmern, namentlich Chromatinkörnchen, ausgefüllt; dazwischen die schon stark zerfallenen, aber noch als solche erkennbaren Leberzellbalken, und zwar nimmt die Zone deren 5—6 ein. Leukocyten und Leberzellen enthalten viel Fett. Nach innen von dieser Leukocytenzone ist kein Fett mehr vorhanden, außer in Sternzellen; die Kerne der Leberzellen sind hier gefärbt.

Nach nur 1 Tage sind die genannten Veränderungen zwar weniger stark, doch sonst ebenso ausgebildet.

Nach 3 Tagen sind allgemein die vorwiegend kernlosen Leberzellen stark vergrößert, licht, gequollen. Eine äußere, stark fetthaltige, und eine sich daran anschließende, schwach fetthaltige Zone sind wie beim vorigen Tier ausgebildet. In einem Abstand von 12 Leberzellbreiten beginnt die Leukocytenzone, deren Breite etwas geringer ist, als dieser Abstand. Sie besteht aus Chromatinkörnchen und zwischen diesen liegt außerordentlich viel Fett, viel mehr als nach 1½ Tagen; auch die der Zone angehörigen Leberzellbalken enthalten reichlich Fett, kleine Tropfen, die die Zelle ganz ausfüllen können, oder einen großen, der sie ebenfalls ganz ausfüllt.

Nach 9 Tagen ist das Leberstückchen im Innern stark aufgelöst, doch ist noch eine Zone aus Chromatinkörnchen, der früheren Leukocytenzone entsprechend, vorhanden; sie sind eingebettet in das aus ihrem Protoplasma hervorgegangene Zerfallsmaterial. Der Fettgehalt der Zone hat im Vergleich zu den früheren Terminen sehr stark abgenommen, dagegen ist im Grenzgebiet, nach außen von ihr, noch der alte Fettreichtum festzustellen.

In dem 12 Tage nach der Implantation untersuchten Leberstückchen enthalten die leicht vermehrten Zellen der Serosa, die es überzieht, viele feinste Fetttröpfchen; die an die Serosa angrenzenden Leberzellen sind eben-

falls fetthaltig, wobei es wegen des starken Zerfalls nicht mehr sicher zu entscheiden ist, wieviel davon den Leberzellen angehört, wieviel zwischen ihnen in den Kapillaren liegt. In dem Abstand von der Peripherie und in der Breite, die auf früheren Stadien der Leukocytenzone zukommt, ist ein scharf begrenzter Streifen stärkeren, grobtropfigen Fettgehaltes vorhanden, während das Innere fettfrei ist.

Das Stück ist eingebettet in das Netz; dessen Fettgehalt ist fast ganz geschwunden, doch sind die früheren Fettgewebsträubchen noch zu erkennen als Läppchen lockeren Bindegewebes mit ausschließlich spindlichen Zellen, die den feinen Fasern anliegen.

Konnte man hier die Leukocytenzone aus den angegebenen Merkmalen erschließen, so war sie noch wahrzunehmen an einem anderen Leberstückchen, das ebenfalls 12 Tage im Abdomen geweilt hatte; wie früher liegt das Fett sehr reichlich in den Kapillaren zwischen den Chromatinkörnchen, aber auch in den Leberzellen der Zone in bis kerngroßen Tropfen.

b) Niere.

Wenn wir nun das implantierte frische Nierengewebe besprechen, so können wir uns im Hinblick auf das Verhalten der Leber kürzer fassen. Wir vergleichen dabei schon Leber- und Nierenstückchen.

Am 3. Tage ist eine Leukocytenzone in der Tiefe und Breite wie in der Leber ausgebildet. Der Fettgehalt ist zwar auch sehr stark, doch geringer als bei der Leber, und zwar, weil die Nierenepithelzellen weniger Fett enthalten, als die der Leber.

Für die folgenden Termine ist vorauszuschicken, daß das Nierengewebe zwar kernlos wird, aber in seiner Form sich weit besser hält, als das Lebergewebe. Es ist das schon makroskopisch stark aufgefallen: das Leberstückchen ist weich, fast zerfließlich und wird erst durch Fixierung, d. h. Fällung, hart, das Nierengewebe bewahrt seine Konsistenz.

Demgemäß ist die Bindegewebshyperplasie am Nierenstückchen beträchtlicher als am Leberstückchen, — jenes stellt einen dauerhafteren und stärkeren mechanischen Reiz auf die Gefäßnerven des Peritonaeum dar.

So sehen wir denn, was bei der Leber ganz vermißt wird, nach 6 Tagen Bindegewebe und Kapillaren zwischen die in weiten Abständen liegenden Kanälchen eingedrungen; es reicht im Schnitt 10 Kanälchen tief und dann beginnt eine 3 Kanälchen breite Leukocytenzone, scharf begrenzt gegen das Centrum, stark fetthaltig.

Von den in das Bindegewebe eingeschlossenen Kanälchen sind wenige sehr stark fetthaltig, die Tropfen sind bis kerngroß: das Centrum des Stückes ist wieder fettfrei.

Nach 9 Tagen hat das Fett an den ebengenannten Orten stark abgenommen, so namentlich auch in der Leukocytenzone, die schon größtenteils verschwunden ist.

Nach 12 Tagen ist das Nierenstückchen von Streifen Bindegewebes mit Kapillaren durchzogen, sehr viel Nierengewebe ist verschwunden, des-

gleichen die Leukocytenzone; vereinzelte, ins vermehrte Bindegewebe eingeschlossene Kanälchen enthalten noch Fett.

Zum Verständnis der an den implantierten Leber- und Nierenstückchen festgestellten Befunde dürfen wir auf unsere Bemerkungen zum Fettgehalt des menschlichen weißen Niereninfarkts verweisen; wir fassen die Herkunft des Fettes ganz ebenso auf. An neuer, erst durch den Tierversuch gewonnener Einsicht nennen wir die Tatsache, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Leberzelle mehr Fett in sich aufsammelt, als die Nierenepithelzelle: hier stoßen wir zum ersten Mal deutlich auf Unterschiede im Verhalten von Körperzellen. Ohne Zweifel gehen sie im letzten Grunde auf die normaler Weise vorhandenen Differenzen im Chemismus der Leber und Niere zurück. So gewiß es also nach unseren Untersuchungen ist, daß dem Fettansatz rasche Durchströmung ungünstig, langsame günstig ist, — zwei Gegensätze, die im normalen Kreislauf der Niere und der Leber verwirklicht sind, — so sicher kommen gleichzeitig chemische Unterschiede in Betracht: die Leberzelle enthält mehr oder stärker wirksame Faktoren, auf denen das Zustandekommen der Fettsynthese beruht, als die Nierenzelle.

Schon die Untersuchung des vom Menschen stammenden Materials hatte gelegentlich bei uns den Gedanken wach werden lassen, daß die Fettsynthese auch im Protoplasma, dessen Zerfall mehr oder weniger weit vorgeschritten ist, möglich sein müsse. Ferner war aus den Tierversuchen von Langemak zu schließen, daß im Laufe von Tagen der Fettgehalt in der Leukocytenzone des Niereninfarkts ansteigt, trotzdem ohne Zweifel die Zellen, im nicht mit Blut durchströmten Gebiet gelegen, sehr bald die schwersten Zerfallsveränderungen aufweisen.

Unsere dritte Versuchsreihe soll über diese Frage Aufklärung bringen.

Es wurden Nieren von Kaninchen exstirpiert, 24 Stunden aufgehoben bei einer Temperatur von + 3—4° C, und dann in die Bauchhöhle von Kaninchen implantiert. Die Stücke wiesen keine Spur von Fäulnis auf.

Nach sicheren Experimenten am Tier erfahren Epithelzellen der Niere und Leber, die auch nur einige Stunden der Blutzufuhr beraubt worden sind, so starke Veränderungen, daß sie

auch nach Wiederherstellung einer Circulation lediglich ihre rasche Auflösung vollenden. Die Stücke in unseren Versuchen waren nach Verpflanzung in die Bauchhöhle unter Verhältnissen durch die die Auflösung verlangsamt erfolgt.

Nach 1 Tage hat sich unter Verlust der Kernfärbung eine sehr unvollständige Leukocytenzone ausgebildet, im Abstand von 5—7 Kanälchenbreiten von der Oberfläche, ungefähr halb so breit wie dieser Abstand. Von den nach außen von dieser Zone gelegenen Kanälchen enthält die Mehrzahl sehr zahlreiche, bis kerngroße Fetttropfen im Epithel; von den in der Zone gelegenen dagegen nur wenige etwas Fett, wie denn auch die Leukocyten selbst nur eine geringe Menge enthalten. Die geraden Kanälchen sind vor den gewundenen bevorzugt.

Bei einem zweiten Tier von 1½ Tagen hat sich das Nierenstück in die Leberwunde gelegt, die durch Excision eines gleichzeitig zur Implantation verwandelten Leberstückchens entstanden war. Inbezug auf Leukocytenzone und Fett besteht keine nennenswerte Abweichung. Wo Fibrin und Blut infolge des Blutes Leber- und Nierengewebe trennen, ist weder eine Leukocytenzone, noch Fettgehalt zustandegekommen.

Nach 3 Tagen enthalten die nach außen von einer Leukocytenzone und die in einer solchen gelegenen Kanälchen sehr reichliches Fett; im Unterschied von den früheren Tieren sind jetzt auch die Leukocyten äußerst fettreich geworden.

Nach 6 Tagen ist die Auflösung der Leukocytenzone und der Kanälchen so weit vorgeschritten, daß die Lage des Fettes nur an wenigen Orten noch sicher bestimmt werden kann; an solchen sind die Fetttropfen zahlreicher und größer, als beim vorigen Tier, bei einer Lage am gleichen Ort.

Weiter sind die Versuche nicht fortgesetzt worden. Es geht aus ihnen klar hervor, daß Zellen, die 24 Stunden außerhalb des Organismus zugebracht haben, in einen Tierkörper verpflanzt, die aus diesem ihm zugeführten Fettkomponenten zu Fett aufbauen können.

Der an menschlichem und tierischem Material gewonnene Inhalt unserer eigenen, der Hesterschen und der von diesem Autor namhaft gemachten Untersuchungen läßt sich etwa so zusammenfassen:

Protoplasma besitzt die Fähigkeit der Fettsynthese; unter normalen Verhältnissen enthält es an bestimmten Orten regelmäßig, an anderen Orten in wechselndem Maße Fett. Dieses schwindet, wenn es von vermehrtem Blut und Lymphe durchströmt wird, in derselben Weise, wie wenn in implantiertes Fett-

gewebe von außen Transsudat eindringt. Die aus solchen Gebieten des Fettschwundes stammende, an Spaltungsprodukten reiche Lymphe kann Zellen durchtränken und so Fett vorübergehend von neuem entstehen lassen.

So wie vorhandenes Fett schwindet bei vermehrter Durchströmung, so lagert es sich auch nicht an in hyperämisch-hyperplastischem Gewebe. Kommt es aber in diesem, an der Oberfläche oder im Innern durch Nachlassen und Aufhören der Circulation zum Zerfall, so entsteht aus dem, aus dem Gebiet der Hyperämie und Hyperplasie eindringenden Transsudat Fett durch Synthese. Auch in einem von der Circulation lange Zeit abgeschlossenen, selbst außerhalb des Körpers aufbewahrt gewesenen Gewebe kann sich die Synthese vollziehen, sofern nur Transsudat eindringt und es durchtränkt.

Der Zusammenhang zwischen Fettgehalt und Zerfall ist also so aufzufassen, daß die Circulationsstörung beiden übergeordnet ist.

Wie wir vom normalen Fettstoffwechsel Grund haben, es anzunehmen, so beherrscht auch den abnormen die Beziehung zwischen Blut und Protoplasma; den Nachdruck einseitig auf die Zelle zu legen, liegt keine Veranlassung vor.

Vorstehende Arbeit ist auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Privatdozenten Dr. Ricker, entstanden, dem ich für seine Unterstützung meinen herzlichen Dank ausspreche.

IV.

Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie.

Von

A. Borissowa.

(Hierzu Tafel V und VI.)

Bevor ich zur Darstellung meines Themas übergehe, sei es mir gestattet, dem hochgeehrten Herrn Professor Dr. Langhans meinen tiefsten Dank für seine lehrreiche und freundliche Hilfe

auszudrücken, welche er mir während der Ausführung dieser Arbeit erwiesen hat.

Die Veranlassung zur folgenden Untersuchung hat ein auf der Klinik von Herrn Professor Sahli beobachteter Fall von sogenannter Bantischer Krankheit gegeben, d. h. Hyperplasie der Milz, verbunden mit Anämie, Ascites, welcher letztere entsprechend dem Befund Bantis auf eine Komplikation mit Lebercirrhose zurückgeführt wurde. Die Fälle von Bantischer Krankheit sind nicht häufig, so daß die Veröffentlichung des vorliegenden Falles schon an und für sich wertvoll sein dürfte. Besonderes Interesse erregt derselbe aber durch Vorhandensein einer Peritonaealtuberkulose und namentlich durch den höchst eigentümlichen histologischen Befund der Leber, welcher in dieser Art bisher nicht beobachtet wurde. Ich habe an diesen Fall weiter noch zwei Fälle von „Splenomegalie“ angeschlossen, hauptsächlich deshalb, um die histologischen Veränderungen der Milz in ihrer Bedeutung genauer feststellen zu können. Ich lasse zuerst die genauere klinische und anatomische Untersuchung des Falles der Bantischen Krankheit folgen.

Was die mikroskopische Technik anlangt, so wurden die Blöcke in Celloidin oder Paraffin eingebettet; die Schnitte hatten eine Dicke von 7 bis 10 μ, einige auch 14 μ. Als Färbung wurden benutzt Hämalaun-Eosin, van Gieson, Weigertsche Färbung der elastischen Fasern und Gramsche Färbung.

Anamnese. 13. 10. 1899. Anna Ischi, Patientin, 52 Jahre alt, war immer gesund, sie hatte sieben normale Geburten. Vor 5 und 3 Jahren hatte sie Influenza. Ihre jetzige Krankheit datiert die Patientin vom verflossenen Frühling. Im April bemerkte sie Zunahme des Bauches und stechen in der linken Seite gegen die Hüfte hin, oft so heftig, daß sie nicht schlafen konnte. Jedoch schon vorher will sie ein Anschwellen des Bauches bemerkt haben, in der Milzgegend fühlte sie damals eine Härte, und auch Kurzatmigkeit gesellte sich bei geringer Anstrengung in mäßiger Intensität dazu. Im Frühling traten auch Nasenblutungen auf und wiederholten sich von da fast jeden Tag mit oft ziemlich langer Dauer. Nachher hatte die Patientin zuweilen Kopfschmerzen, fühlte sich schwach und matt, es wurde ihr schwindelig, doch verlor sie nie die Besinnung. Seit dem Auftreten von Nasenbluten will sie blasser geworden sein. Keine andere Blutungen. Seit einem Monat fand bedeutende Zunahme des Bauches und der Kurzatmigkeit statt; Nasenblutungen haben an Häufigkeit etwas abgenommen. Von dieser Zeit ab traten auch Beinödeme auf; vorher hat sie

keine Ödeme bemerkt. Sie bemerkte auch Abnahme der Urinmenge Farbenverschiedenheit hat sie nicht beobachtet. Keine Magenbeschwerden, nur einige Zeit war Appetitlosigkeit vorhanden; jetzt geht es besser, indessen kann sie nicht viel essen wegen Atembeschwerden, die beim gefüllten Magen bedeutend zunehmen. Keine Lues, kein Alkoholismus. Nie hatte sie Ikterus. Keine Obstipation. Die Mutter starb an Magenleiden, der Vater an Lungenentzündung. Drei Geschwister starben an unbekannter Krankheit. Ein Bruder lebt und ist gesund.

Status vom 13. 10. 1899. Kleine, schlanke Frau. Pannikulus und Muskulatur sehr gering entwickelt. Haut ist trocken und warm, an unteren Extremitäten, am Bauch und Lenden ist sie stark ödematös. Keine Cyanose. Hochgradige Blässe. Gesicht und Vorderarme stark braun pigmentiert, von lehmbrauner Farbe. An beiden Handrücken multiple Purpuraflecken von Hirsekorn- bis Linsengröße. Die Haut der Handrücken zeigt zahlreiche atrophische kleinere Partien. Puls groß, von guter Spannung, normalem Rhytmus; Frequenz ist leicht erhöht. Arterienwand etwas rigid. Respiration kostoabdominal, symmetrisch, geräuschlos, etwas beschleunigt und dyspnoisch. Sensorium und Reflexe normal. Kopf und Schädel zeigen nichts besonderes. Pupillenweite und Lichtreaktion normal. Schleimhäute sind sehr blaß. Zunge ist belegt, feucht. Im Rachen keine Abnormitäten. Halsvenen sind etwas stark gefüllt. In der linken Fossa supraclavicularis mehrere geschwollene Drüsen. Nonnensausen ist nicht stark, obwohl deutlich zu hören. Thorax normal; untere Apertur ist durch das vergrößerte Abdomen erweitert. Lungengrenzen in Rückenlage: links an der achten Rippe, recht ebenfalls. Hinten rechts 8—9 Brustwirbeldorn. Beim Aufsitzen steigt die vordere Lungengrenze rechts um drei Querfinger in die Höhe. Die ganze rechte Lunge ist hinten gegenüber links etwas gedämpft, besonders an der Spitze. Vorne über und unter der Klavikula an der linken Lunge kurzer Schall. Über der rechten Spitze vorne und hinten gemischtes Athmen mit feuchten kleinen und mittelblasigen, nahezu konsonierenden Rasselgeräuschen; weiter unten am zahlreichsten. Am unteren Rande trockene Rasselgeräusche, auch feuchte ohne Konsonanz. Über der linken Lunge, an der Spitze und in den untersten Partieen geringes feuchtes klangloses Rasseln. Exspirium im ganzen etwas verlängert. Herz; Spitzenstoß sichtbar und fühlbar in der vorderen Axillarlinie, im fünften Interkostalraum, 12 cm von der Mittellinie entfernt. Relative Dämpfung rechts am rechten Sternalrand nach oben bis zum Jugulum; nach links 4 cm von der Mitte entfernt, an der Klavikula links beginnend, nach außen absteigend, und im dritten Interkostalraum die mittlere Axillarlinie erreichend. Absolute Dämpfung vom fünften rechten Sternokostalgelenk schräg über das Sternum bis zum zweiten Interkostalraum links, und von hier nach außen unten, um sich in der Axillarlinie mit der relativen Dämpfung zu vereinigen. Beim Aufsitzen keine merkliche Verschiebung zu sehen. Herztöne sind gut und stark, ein lautes, systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen, mit Maximum am Ansatz der linken dritten Rippe. Abdomen ist stark kugelig

aufgetrieben. Sein Umfang über dem Nabel beträgt 97 cm. Nabel ist vorgetrieben. Epigastrische Venen etwas dilatiert. Leberdämpfung: rechte Mammillarlinie — einen Querfinger unter dem Rippenrand, Mittellinie — 5 cm unter dem Sternalende. Seitliche Abdominalpartieen gedämpft; Dämpfungsgrenze hat ein horizontales Niveau, beiderseitig fast bis zu der Mammillarlinie. Abdomen im ganzen ist stark gespannt, tieferes Eindrücken ist schmerzhaft. Man kann auf der linken Seite eine Resistenz mit glatter Oberfläche zum Anschlagen bringen, welche nach vorn bis zur Mammillarlinie und nach unten bis zur Nabelhöhle reicht. Leberrand ist nicht palpabel. Keine lokalisierte Dämpfung oder Druckempfindlichkeit. Keine Tumoren.

Blut: Hämoglobingehalt 35 pCt., nach Fleischl-Mischer; rote Blutkörperchen 1.988.000. Starke Poikilocytose. Reichliche Megalocyten. Polychromatophilie. Megaloblasten, Normoblasten sehr zahlreich; „freie Kerne“ in geringer Zahl. Leukocytose mäßig polynukleäre Neutrophile betreffend. Reichliche Megalocyten, keine Eosinophilie.

Summe der kernhaltigen Zellen 16 600.

Polynukleäre	64 pCt.	10 620
Mononukleäre (Myeloc.) . . .	1 „	170
Mononukleäre große	1 „	170
Lymphocyten	1 „	170
Freie Kerne	1 „	160
Normoblasten	8 „	1 330
Zwischenform	22 „	3 650
Megaloblasten	2 „	330

Urin hell, sauer; Phosphatsediment; kein Albumen; kein Zucker; keine Diazoreaktion; Indican deutlich; Chloride. Vom 13. bis 20. 10. Temperatur ziemlich normal, nur selten bis 38° C. Puls vom 14. beschleunigt, erreicht 120 pro Minute am 24. 10. Urin alle diese Zeit meist 400—500 cm.³ Spezifisches Gewicht 1015—1021. Den 16. 10. im Urin viel Urobilin, kein Urobilinogen; deutliche Diazoreaktion. 18. 10. Bauchumfang 100 cm. Von diesem Tage an bekommt die Patientin Diuretin 4,0 pro die. 20. 10. Hämoglobingehalt des Blutes 30 pCt. Den 24. 10. wurde wegen Zunahme der Dispnöe eine Pnnktion vorgenommen — 6 cm vor der Spina ilei ant. sup. sinistra. Entleert 6—7 Liter einer dunklen, gelb-röthichen, ganz leicht getrübten Flüssigkeit. Besserung des Subjektivbefindens. Bauchumfang vor der Punktion 101 cm, nachher 91 cm, bedeutende Erschlaffung, obwohl viel Ascitesflüssigkeit geblieben war. Nabel ist etwas zurückgezogen; Darmreliefe sichtbar geworden, am deutlichsten zwischen Nabel und linkem Rippenbogen, wo sie eine ovale Prominenz hervorrufen. Palpation der Baucheingeweide ist gut ausführbar. Milz am linken Rippenrand 9 cm von der Mitte entfernt, der stumpfe Rand, unter der Rippenkurve in der Richtung der Symphyse verlaufend, durch zwei tiefe Incisuren unterbrochen, die erste 5 cm, die zweite 12 cm

vom Rippenrand entfernt, letztere abwärts; im ganzen also überragt die Milz im längsten Durchmesser den Rippenrand um 18 cm und nähert sich der Mittellinie bis auf 5 cm. Die Oberfläche und der Rand der Milz sind fein höckerig, derb, haben keine Druckempfindlichkeit. Die Leber ist stark vergrößert, überragt den Rippenrand in der rechten Mammillarlinie um 9 cm, den unteren Sternalrand um 12 cm. Ihr Rand ist sehr scharf, die Oberfläche derber als normal; 10 cm von der Mitte entfernt zeigt sie eine Incisur. Der Rand selbst ist gleichförmig, ohne Knoten. Im übrigen Abdomen nichts besonderes. Ödem der Bauchdecken in seitlichen Partieen ist sehr bedeutend, ebenso das Ödem der Beine. Puls ist groß, von guter Spannung, etwas frequent. Herz unverändert. Systolisches Geräusch besonders an der Pulmonalis, zweiter Pulmonalton verstärkt. Lungengrenzen hochstehend. Kollaterale Gefäße am Bauch deutlicher als früher. Kein Hydrothorax. Hämoglobingehalt 35 pCt. 25. 10. Diuretin ausgesetzt. 26. 10. Kal. acetic. 25,0/200,0. Ophthalmoskopischer Befund: beiderseits Augenhintergrund getäfelt, Papillen blaß, keine Blutungen. 31. 10. Bauchumfang 102 cm. Punktion an der rechten Seite in der Linie, welche vom Nabel zur Mitte des Poupartschen Bandes zieht. Entleert 5600 cm^3 gelblich grünlicher etwas opaleszierender Flüssigkeit. Jetzt kann man die Milz, die unter dem Rippenrand bis 18 cm hervorragt, palpieren. Die Leber geht von der rechten Crista ilei bis zur Milz. In den beiden Axillen einige kleine Drüsen. Bauchumfang nach der Punktion 94 cm. Lungen: hinten stark hauchende Atmung; vorn Kompression; kein Rasseln. Herztöne sind etwas dumpf, überall hört man ein systolisches Geräusch mit Maximum an den großen Gefäßen (durch Abknickung der großen Gefäße). Keine Verstärkung des zweiten Pulmonaltons. Tiefe Dämpfung ist nicht gut zu bestimmen.

1. 11. Blutbefund: Hämoglobin 35 pCt.; Summe der kernhaltigen Elemente 22 000.

Polynukleäre	57 pCt.	12 540
Mononukleäre (myel.)	3 „	660
Mononukleäre, große	3 „	660
Lymphocyten	4 „	880
Freie Kerne	3 „	660
Zwischenform	13 „	2 660
Normoblasten	12 „	2 640
Megaloblasten	5 „	1 100

3. 11. Urin viel Urobilin. In Ascitesflüssigkeit wenig Eiweiß, sehr wenig rote und weiße Blutkörperchen.

7. 11. Bauchumfang 103 cm. Arseneinspritzung.

10. 11. Nachmittags 4^{30} Punktion. Vor der Punktion Bauchumfang 104 cm. Entleert 5500 cm^3 gleicher Flüssigkeit wie früher. Nach der Punktion Bauchumfang 98 cm.

20. 11. ½ Spritze Morphium. $2\frac{1}{2}^h$. Nachmittags Exitus.

Sektion 21. 11. Kleiner Körper. Schlechte Ernährung; Pannikulus spärlich und ebenso Muskulatur. An unteren Extremitäten mäßiges Ödem. Keine Livores. Auch auf den seitlichen Teilen des Stammes Ödem. Bauchdecken sehr stark aufgetrieben. Starke Striae; einige Punktionsöffnungen. Aus der Bauchhöhle beim Aufschneiden entleert sich eine große Menge klarer, stark gelber Flüssigkeit, über 8 Liter; in den unteren Schichten derselben einige lockere Fibringerinsel. Haut sehr dünn. Pektoralis blaß, transparent, schwach entwickelt. Pannikulus fast ganz verschwunden, nur spärliche, etwas dunkle Fettläppchen vorhanden. Zwerchfell rechts bis unteren Rand der vierten Rippe, links bis unteren Rand der fünften Rippe; Unterfläche desselben links körnig anzufühlen. Leber etwas nach hinten zurückgesunken; Leberrand in der Mammillarlinie 4 cm unterhalb des Rippenbogens, in der Mittellinie 14 cm unter dem Ende des Corpus Sterni; auf der Höhe desselben einige lockere Fibringerinsel. Milz in großer Ausdehnung sichtbar, reicht bis 3 cm oberhalb des Promontoriums nach abwärts, ist mit reichlichen Fibringerinseln bedeckt. Magen etwa schlingenförmig umgebogen, große Kurvatur liegt 12 cm oberhalb der Symphyse. Colon transversum reicht fast bis an die Symphyse; überall locker aufliegende, zerstreute Fibringerinsel. Omentum majus sehr kurz, unterer Rand desselben bildet ein 2—3 cm dickes Band, dessen Oberfläche nach Abstreichen etwas trocken erscheint. Serosa etwas trübe, weißlich. Auf der Schnittfläche sieht man sehr kleine, grauweiße Körner dicht zusammenliegend; keine Verkäsung. Dünndärme zeigen eine dicke Serosa, nach Abstreichen etwas trocken, hier und da etwas fibrinöse Flocken aufliegend. Unterfläche des Mesenteriums trocken, feinkörnig; die Körner sind so klein wie Tuberkel, vielfach punktförmig. Obere Fläche des Mesenteriums zeigt das gleiche. Harnblase wenig gefüllt. Uterus sinistrovertiert. Linkes Lig. lat. kürzer als das rechte; laterale Seite der linken Tube etwas stark nach oben gezogen, so daß dieselbe bis zur Arteria iliaca reicht. Serosa des Beckens trübe, weißlich, etwas feinkörnig, hier und da einzelne Fibrinflocken. Peritonaeum der vorderen Bauchwand in der Mitte sehr injiziert, kleine Blutungen, im übrigen weiß, trüb, nach Abstreichen trocken, an vielen Stellen sehr feinkörnig. Die Trockenheit überall ausgesprochen. Die klare, abzustreifende Flüssigkeit mit zahlreichen kleinsten Fibrinflocken. An der vorderen Bauchwand rechts noch zwei deutliche Stichöffnungen in der Serosa, leicht injiziert. Links eine Öffnung, etwa 1 cm davon zwei injizierte, stark hämorrhagische Partieen von ca. 1 cm Durchmesser. Lungen stark retrahiert. In der rechten Pleurahöhle 40 ccm rötlich gefärbter, klarer Flüssigkeit; hinten unten einzelne Adhäsionen. In der linken Pleurahöhle die gleiche Flüssigkeit 50 ccm. Herzbeutel klares, gelbes Serum 100 ccm. Herz sehr klein, etwas breitrundlich; Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Konsistenz gut. Venöse Ostien normal weit. In der Aorta stark blutige Imbibition. Klappen ohne Veränderung, Foramen ovale noch offen. Wanddicke links 9—10 mm. Muskulatur links braun mit leicht gelblichem Ton, aber trans-

parent. Muskulatur rechts ebenso. Gewicht 255 g. Thyreoidea beiderseits ziemlich groß, ohne Knoten. Leichte Skoliosis der Brustwirbelsäule nach rechts. Zunge, Pharynx nichts Besonderes. Im Unterteil des Oesophagus Maceration des Epithels. Larynx: etwas Mageninhalt, Schleimhaut der Trachea mäßig injiziert. Sehr starke Imbibition der Intima der Aorta thoracica. Linke Lunge gut lufthaltig. Schnittfläche: man kann klare, schaumige, mäßig blutige Flüssigkeit abstreifen; Schnittfläche nachher glatt und glänzend; Gewebe leicht zu komprimieren, während sich reichlich klare Flüssigkeit entleert. Untere Partieen dunkel, luftarm, beim Komprimieren entleert sich klare, luftarme Flüssigkeit. Rechte Lunge: untere Partien luftleer, kollabiert mit einer Fibrinmembran bedeckt, die sehr leicht abzustreifen ist. Schnittfläche gleich wie links. Die luftarmen Partieen sind völlig komprimiert. Bronchien enthalten schaumige Flüssigkeit, sonst nichts Besonderes.

Milz 27 cm lang, 15 cm breit, 7 cm dick; Gewicht 1605 g. Am vorderen scharfen Rand einige Incisuren. Serosa verdickt in geringem Grade, zunächst gleichmäßig, dann stärker in Form von flachen, unregelmäßigen, auf die Oberfläche zerstreuten Platten, die bis ½ mm hoch sind; besonders dick und ausgedehnt sind die Platten auf dem oberen Ende, hier erreichen sie fast ½ cm Dicke, geringgradig nach unten. Schnittfläche: Pulpa im ganzen heller gefärbt, stark marmoriert, die hellen Partieen graugelb oder graurot, die dunkleren nur zum Teil von normaler Farbe, zum größten Teil immer noch blasser als normal. In der Pulpa nur wenige kleine Flecke dunkler. Trabekel sehr deutlich. Rundliche Follikel nicht zu sehen, dagegen sieht man mit der Lupe mehrere verästelte, graue Partieen in Form von schmalen Zügen, die hie und da zu großen Flecken zusammenfließen. Weite Gefäße nur wenig zu sehen; die erkennbaren liegen vorzugsweise im hellen Gewebe.

Linke Nebenniere etwas erweicht, Fettgehalt vermindert. Linke Niere normal groß mit einigen embryonalen Furchen. Oberfläche etwas bräunlich. Ebenso Schnittfläche gleichmäßig braungelb, transparent; keine Eisenreaktion. In der Vena cava inferior nur wenig flüssiges Blut. Rechte Nebenniere wie die linke. Rechte Niere blutreicher wie die linke; embryonale Furchen. Kleine Cyste an der Oberfläche. Schnittfläche wie links, an einer Stelle in der Rinde ein kleiner, weißer Knoten, der eine Cyste mit etwas weißlichem Inhalt darstellt. In einer Columna Bertini ein intensiv weiß-gelber, trüber Streifen von der Farbe der Nebenniere, grade in der Mitte der Columna gelegen. Duodenum: galliger Inhalt. Ductus choledochus durchgängig. Magen: Schleimhaut blaß.

Leber. Gewicht 2575 g, im Dickendurchmesser 9 cm; Höhe rechts 12 cm, links 15 cm, Breite 26 cm, wovon 18 cm auf den rechten Lappen fallen. Serosa etwas trüb, jedoch in geringem Grade. Nach dem Abstreichen etwas trocken, mit Fibrin belegt. An einigen Stellen dicke Fibrinplatten abzustreifen. Oberfläche nicht deutlich granuliert. Schnittfläche im ganzen hell transparent. Im linken Lappen Centra etwas blasser wie gewöhnlich,

aber doch zu erkennen. Furchen der Glissonschen Scheiden erscheinen mit der Lupe etwas tief. Im rechten Lappen ein großer Teil des Gewebes wie links. An einzelnen Partieen starker Blutreichtum der Centra, die oft zusammenfließen. Konsistenz steif, sehr wenig brüchig, Gallenblase enthält etwas wenig dünne Galle. Gefäße im Zwerchfell an der Stelle, wo es mit der Leber normal in Zusammenhang ist, sehr stark entwickelt. Auf dem Querschnitt des Ligamentum teres keine deutliche Gefäßlumina. Die Unterfläche der rechten Zwerchfellshälfte körnig, die Körner zum Teil sehr fein, alle gleich stark transparent. An der linken Zwerchfellshälfte sind große Platten bis zu ½ cm Durchmesser, aber flach und transparent. An dem Ileum ein Meckelsches Divertikel. Dünndarm 4½ m lang. Pankreas: nichts besonderes. Mesenterialdrüsen etwas geschwellt, sehr derb, blaß. Harnblase: wenig Harn, mit einigen Flocken. Dünndarminhalt in den oberen Teilen gallig gefärbt, dünn, im Dickdarm mehr von grauer Farbe, fest, breiig. Dünndarmwand fühlt sich sehr dick an, Falten aber sind nicht ödematös; Darmschleimhaut überall blaß. Uterus: nichts Besonderes. Ovarien: keine Follikel.

Knochenmark des Femur dunkel schwarzrot. Im Knochenmark und namentlich in der Knochenspongiosa grauweiße, mäßig transparente, ziemlich scharf begrenzte Herde von einem Durchmesser von 6—7 mm. Schädel klein, dünn, rechte Hälfte ziemlich stark vorspringend. Wenig Diplöë. Dura etwas verdickt, wenig bluthaltig. Im Sinus longitudinalis wenig Inhalt, größtenteils geronnen. Rechtseits an der Innenfläche eine ganz umschriebene pachymeningitische Auflagerung. Pia mäßig injiziert; rechtsseits die Venen gleich stark gefüllt. Arachnoides transparent. Wenig Liquor; an der Gehirnbasis wie an der Konvexität. In den Sinus der Schädelbasis Cruor und flüssiges Blut. An der Schädelbasis nur ganz geringe, klare Flüssigkeit. Gehirn 1170 g. Ventrikel normal weit mit klarer Flüssigkeit. Ependym von normaler Konsistenz. Plexus wenig bluthaltig. Hirnsubstanz mäßig bluthaltig, gut durchfeuchtet. Augenhintergrund ohne Veränderungen.

Mikroskopischer Befund.

Milz. Die Bilder, welche die Milz darbietet, sind am deutlichsten nach van Gieson. Man sieht bei Lupenvergrößerung zweierlei Gewebe: stark fuchsinrote Streifen, vielfach netzförmig verbunden, und in den Maschen des Netzes ein mehr gelbes Gewebe mit etwas rot gemischt, an welchem jedoch die Intensität der roten und gelben Farbe sehr wechselt. Ich will gleich hier bemerken, daß die gelbe Farbe wesentlich durch die zahlreichen roten Blutkörper bedingt ist. Blaue Flecke, die den Follikeln entsprechen könnten, sind nicht sichtbar.

Mit Hämalaun-Eosin hat man das gleiche Bild, nur daß die roten Streifen blasser sind und deshalb weniger scharf hervortreten. Auch hier ist nicht die geringste Andeutung von Follikeln gegeben. Die Trabekel und größeren Gefäße bilden nur einen relativ kleinen Teil der roten Streifen

und lassen sich meist leicht erkennen an der gleichmäßigen Dicke, der intensiv roten Färbung und der scharfen Begrenzung. Weitaus die meisten roten Streifen sind nicht als Trabekel aufzufassen, sondern als veränderte Partieen der Pulpa. Das Netz, welches sie bilden, ist vielfach unvollständig, so daß die einzelnen Felder des hellen gelben Gewebes zusammenhängen. Diese Felder haben einen Durchmesser von $\frac{1}{4}$ bis $\frac{3}{4}$ mm.

Bei stärkerer Vergrößerung, etwa 80 bis 100 fachen, sieht man in dem gelben Gewebe wiederum Unterschiede in der Intensität der Farbe mit ähnlicher Anordnung, so daß die stärker roten Partieen Streifen bilden, die zu netzförmiger Vereinigung hinneigen. Es ergiebt sich hieraus, daß nirgends diese roten und gelben Partieen scharf von einander getrennt sind. Dieser Farbenunterschied beruht wesentlich darauf, daß das retikuläre Bindegewebe, das überall vorhanden ist, rot gefärbt ist, und in den Maschen desselben eine wechselnde Zahl von roten Blutkörperchen sich findet, welche intensiv gelb gefärbt sind. Die blauen Kerne kommen bei dieser schwachen Vergrößerung weniger zur Geltung.

An Hämalaun-Eosin-Präparaten dagegen wiegt die blaue Farbe der Kerne stark vor gegenüber den blaßröt gefärbten roten Blutkörperchen, so daß diejenigen Partieen, welche nach van Gieson gelb erscheinen, jetzt mehr oder weniger blau sind. Doch variiert auch hier die blaue Farbe sehr in der Intensität, was also auf abwechselnd dichte Lagerung der Kerne zu beziehen ist.

Die starke Vergrößerung ergibt, daß überall in diesem Pulpagewebe, mag es fuchsinrot oder gelb, eosinrot oder blau aussehen, die gleichen Elemente sich finden: ein Retikulum vom Charakter des lymphadenoiden und in den Maschen kernhaltige Zellen, sowie rote Blutkörperchen.

Betrachten wir zuerst das Retikulum genauer, das namentlich an den Präparaten nach van Gieson, wenn keine zu starke Entfärbung stattgefunden hat, auf das schönste durch rote Farbe sich hervorhebt. Abgesehen von größeren Maschen, von der Größe der Querschnitte der venösen Kapillaren, stellt dasselbe ein Netz von feinen roten Fasern dar, dessen Maschen meist 6 bis 14 μ weit sind. Doch findet man auch recht häufig noch kleinere, bis 1 μ herab, und selbst noch feiner, so besonders an breiteren Knotenpunkten, die sich fast ganz in ein fein pöröses Gewebe auflösen. Indessen sind diese deutlich rot gefärbten Linien nicht die einzigen Bestandteile des Retikulums: mit starker Vergrößerung, wie Ölimmersion Zeiß 2,00 mm, sieht man besonders an Stellen, wo die Maschen leer, oder fast leer sind, noch einen sehr blassen, fast ungefärbten Teil, der in Form von schmalen Säumen an eine oder auch an beide Seiten der roten Fasern sich anschließt, und man kann auch mit voller Deutlichkeit den freien Rand dieses Saums erkennen, welcher in einiger Entfernung von der roten Faser demselben parallel läuft. Es handelt sich hier also um sehr zarte Membranen, in welche die roten Fasern gleichsam wie rippenförmige Verdickungen eingelagert sind. Besonders an den Knotenpunkten sind diese blassen Säume sehr deutlich, und hier findet sich dann oft ein

Netz von sehr feinen roten Linien, welche bei schwächeren Vergrößerungen fast zusammenzufließen scheinen. Wir haben also bis jetzt nur Verhältnisse gesehen, die mit den normalen identisch sind. v. Ebner schildert das Retikulum der Milz in folgender Weise: „Es ist ungemein zart und besteht, wie ausgepinselte oder ausgeschüttelte Schnitte lehren, aus ästigen kernhaltigen Zellen mit flügelartigen Fortsätzen und darin eingelagerten, in verschiedenen Richtungen sich durchkreuzenden und netzartig sich aneinander legenden Fäserchen, die ein sehr enges Maschenwerk herstellen." Elastische Fasern findet er an Orceinpräparaten nicht. Ich finde ebenfalls keine elastische Fasern; mit der Weigertschen Färbung ist wohl das Retikulum blau gefärbt, aber nur schwach gegenüber den stark gefärbten elastischen Fasern der Gefäße. Sehr schwierig ist die Entscheidung der Frage, ob in diesem Retikulum Kerne eingebettet sind. v. Ebner zeichnet die Kerne desselben von ovaler Form. Ich finde nur sehr wenig Kerne von dieser Form, und auch diese liegen den Fasern des Retikulums vielfach seitlich an oder liegen auch hier und da in einer gleichgestalteten Masche, welche sie bis auf einen schmalen peripherischen Saum vollständig ausfüllen; und solche Kerne sind im ganzen nur sehr spärlich; in manchen Gesichtsfeldern von Zeiß Ölimmersion 2 mm sucht man vergeblich darnach.

Diese Bilder bietet das Retikulum an denjenigen Partieen der Schnitte dar, welche mehr gelb erscheinen. Nach den roten Stellen hin werden die roten Fasern breiter und die Maschen erheblich enger; die breiteren Fasern haben vielfach einen wellenförmigen Verlauf, haben also das Aussehen von Bindegewebsfasern, und liegen in schmalen Bündeln dicht zusammen. Elastische Fasern sind auch hier nicht zu sehen, aber Kerne von ovaler Form sind hier reichlich vorhanden. Sie sind hell, mit einer nur mäßigen Zahl von Chromatinkörnern, haben eine Breite von 2—4 μ und eine Länge von 8—14 μ. Ihre Form ist manchmal unregelmäßig, sie verlaufen mit Biegungen und hie und da sind sie an den Enden etwas angeschwollen. Deutliche Zellkörper lassen sich um dieselben nicht erkennen. Sie liegen in hellen Spalten zwischen den breiten Fasern und, wenn die Spalten recht breit sind, häufig der einen sie begrenzenden Faser dicht an.

Was den Inhalt der Maschen des Retikulums anlangt, so erinnere ich zunächst an die Schilderung, welche v. Ebner von den normalen Verhältnissen gibt. Nach demselben finden sich hier:

1. einkernige, kleine Lymphocyten, besonders in dem Bereich der Arterienenden;
2. große Leukocyten mit einem runden oder polymorphen Kern, welcher letzterer den mehrfachen kleinen Kernen der multinukleären Leukocyten entspricht;
3. kernhaltige rote Blutzellen;
4. ausgebildete rote Blutzellen;
5. große Phagocyten mit roten Blutkörperchen und Pigment;

6. freies Pigment;
7. Riesenzellen mit sprossendem Kern (Megakaryocyten);
8. kleine, den Blutplättchen ähnliche Gebilde.

Von diesen Elementen fehlen in der vorliegenden Milz die kernhaltigen roten Blutkörperchen, die Riesenzellen und die Blutplättchen. Die wesentlichsten Elemente, welche ich finde, sind die kleinen und großen kernhaltigen Zellen, unter 1 und 2 aufgeführt, und die roten Blutkörperchen. Die Phagocyten und die freien Pigmentkörner (5 und 6) sind nur in geringer Zahl vorhanden. Ganz besonders wiegen die großen kernhaltigen Elemente vor, und unter diesen wieder diejenigen mit einem einfachen Kern. Ihre Kerne haben einen Durchmesser von 8 μ mit geringen Schwankungen, sind meist schön rund, hier und da etwas eckig oder mit Einbuchtungen versehen oder etwas abgeplattet, von leicht ovaler Form. Das Innere ist hell, enthält nur sparsame Chromatinkörner und Fäden, die gleichmäßig verteilt sind oder auch mehr an der Peripherie liegen. Grade die ovalen Kerne zeichnen sich zum Teil durch Armut an Chromatin aus. In der Mehrzahl läßt sich ein Kernkörperchen erkennen, öfters ganz deutlich mit Eosin oder Fuchsin und nicht mit Hämalaun gefärbt. Gelappte oder mehrfache Kerne sind nur in geringer Zahl vorhanden. Protoplasma läßt sich meistens ziemlich deutlich um die Kerne erkennen, bald in Form eines schwachen Saums, bald auch in größerer Menge. Seine Farbe — bei Hämalaun-Eosin Färbung rot, nach van Gieson gelblich mit braunem Ton, ist an einzelnen Zellen von verschiedener Intensität. Neben diesen großen hellen Kernen kommen dann ferner kleinere dunkle Kerne vor, die ganz gleichmäßig gefärbt sind; ihr Durchmesser beträgt 3,5 bis 4 μ; auch diese sind vom Protoplasma umgeben, doch ist dasselbe nicht so deutlich. Wenn auch die beiden Extreme dieser beiden Hauptformen der Kerne sich scharf unterscheiden, so existieren doch zahlreiche Übergangsformen, so z. B.: kleine runde Kerne, etwas größer, wie die eben beschriebenen, auch dunkel gefärbt, aber doch schon bläschenförmig mit deutlicher Membran und einer Gruppe von dicht gelegenen Chromatinkörnern; und zwischen diesen und den großen hellen Kernen existieren zahlreiche Zwischenformen. Es scheint also, daß die kleinen dunklen Kerne durch Aufnahme von Kernsaft in die großen hellen sich umwandeln. Die Maschen des Retikulums werden von diesen Zellen nicht vollständig ausgefüllt, sondern es bleibt ein verschieden breiter Teil derselben frei, so daß die Zellen sehr locker liegen.

Ferner finden sich eosinophile Zellen vor, deren Vorkommen v. Ebner auch für die normalen Verhältnisse angibt. Dieselben gehören zu den größeren rundlichen Zellen, haben alle eine ziemlich gleiche Menge von Protoplasma, in welches die eosinophilen Granulationen eingebettet sind. Ihre Kerne aber wechseln etwas in Größe und Intensität der Färbung; sie gehören teils zu den großen hellen Kernen, teils zu denjenigen, die ich als Übergangsformen bezeichnet habe.

Ferner finden sich in den Maschen des Retikulums rote Blutkörperchen. Sie sind, wie erwähnt, grade bei der Färbung nach van Gieson, sehr schön gelb gefärbt, glänzend und völlig homogen; die äußere Begrenzungslinie ist sehr zart. Sie stellen also noch solide Gebilde dar, die keine Andeutung von Diffusion des Blutfarbstoffs zeigen. Ihre Menge wechselt und steht in einem gewissen Gegensatz zu derjenigen der kernhaltigen Zellen: je zahlreicher die letzteren, um so weniger reichlich die roten Blutkörperchen und umgekehrt. Am reichlichsten sind sie an den Stellen des weitmaschigen und feinfaserigen Retikulums, und hier namentlich besonders reichlich nach den Partieen hin, in welchen das Retikulum dichter ist. In letzterem selbst sind sie am spärlichsten und werden immer spärlicher, je breiter die Balken des Retikulums werden. Diese Stellen treten bei Lupenvergrößerung in Form der oben beschriebenen roten unvollkommenen netzförmig verbundenen Balken hervor, und an der Peripherie derselben sieht man ebenfalls schon mit Lupenvergrößerung die an roten Blutkörperchen reichen Partieen als gelbe Säume.

Was die venösen Kapillaren der Pulpa anlangt, so sind dieselben nur an sehr wenigen Stellen zu sehen. Ihr Erkennen ist sehr erschwert durch das vollständige Fehlen von Ringfasern, welche nach van Gieson nirgends zu finden sind, während sie im normalen Zustand sehr schön zu sehen sind. Der Weigertschen Färbung der elastischen Fasern gegenüber verhalten sich die Ringfasern, wie ich mit Weidenreich finde, völlig negativ. Weitaus die meisten Partien zeigen das bisher beschriebene Bild. Nur an wenigen Stellen sieht man Bilder, die als venöse Kapillaren gedeutet werden dürfen, und zwar wegen ihrer Weite und ihrer Form: sie sind rund oder oval und haben einen Durchmesser von 25—150 μ. Die meisten der venösen Kapillaren entbehren der Endothelkerne und sind nur von einer roten Linie begrenzt, in welcher sich von der Umgebung her die Fasern des Retikulums inserieren. Die Lumina sind entweder leer oder angefüllt mit den beschriebenen Zellen mit großen runden, hellen Kernen, etwa 12 in einem Lumen. Man findet nur in manchen Schnitten vereinzelte Stellen, wo ganze Gruppen, bis 10, von venösen Kapillaren quergetroffen nebeneinander liegen, deren Endothelzellen die Form der normalen beibehalten haben, aber nur sehr kleine, wie geschrumpfte und sehr intensiv gefärbte Kerne haben. Diese Kapillarräume enthalten fast ausnahmslos zahlreiche rote Blutkörperchen und vereinzelte Lymphocyten. Das umgebende Retikulum ist ebenfalls mit zahlreichen roten Blutkörperchen ausgefüllt.

Von den übrigen Gefäßen sieht man öfters solche mit einem Lumen von 4—8 μ Durchmesser, die meistens längsgetroffen und deren Endothelzellen sehr lang sind und einen an den Enden zugespitzten Kern von etwa 16 μ Länge, mit nur wenig Chromatinkörnern haben. Sie sind leer oder enthalten rote und farblose Blutkörperchen. Ich bin geneigt, sie für die von Weidenreich beschriebenen arteriellen Kapillaren zu halten. Runde Lumina von dem gleichen Durchmesser, welche Querschnitte derselben dar-

zustellen scheinen, sind sehr selten, vielleicht also, daß ihr Lumen verändert und mehr abgeplattet ist. Größere Arterien finden sich spärlich und die vorhandenen liegen ausschließlich in bindegewebig entarteten Feldern. In diesen Feldern sind sehr zahlreich feine Kanälchen vorhanden, welche den Charakter kleinster Gefäße haben. Größere Arterien mit deutlicher Ringmuskularis sind selten zu sehen, sie sind offenbar durch die kolossale Entwicklung des Pulpagewebes auseinandergedrängt. Ihr Endothel fehlt häufig oder liegt locker im Lumen. Die Elastika ist vielfach erkennbar, aber in der Regel nicht kontinuierlich, sondern zeigt zahlreiche kürzere und längere Unterbrechungen. In den größten Arterien finden sich in den inneren Schichten der Media Verkalkungen von nur geringer Ausdehnung; hier und da haben die verkalkten Stellen eine lange spießförmige Gestalt; sie scheinen glatten Muskelfasern zu entsprechen. In der Arterienwand finden sich hier und da zahlreiche gelbbraune Pigmentkörner, von denen einige mit Ferrocyankalium und Salzsäure die Eisenreaktion gegeben.

Leber. Bei Lupenvergrößerung erkennt man an Präparaten, die nach van Gieson gefärbt sind, sehr scharf von einander unterschiedene gelbe und blaue Partieen. Die ersteren entsprechen im großen und ganzen, wie die Untersuchung mit dem Mikroskop ergibt, den centralen, die blauen den peripherischen Teilen der Acini. An vielen Stellen sind beide Gewebe zu gleichen Teilen in dem Gesichtsfeld, und hier sind die gelben Centra mehr in Form von Inseln vorhanden, sehr häufig mit centraler Vena hepatica, die an ihrer dünnen, rot gefärbten Wand zu erkennen ist. Die äußere Form dieser Flecke ist eine etwas zackige und dann und wann hängen sie durch schmale Fortsätze zusammen. Die blauen Partieen dagegen sind fast durchgehends netzförmig angeordnet, doch sind die Balken dieses Netzes von wechselnder Breite und hier und da auf Reihen von ganz kleinen blauen Flecken reduziert, welche in die gelben Felder eindringen, sie durchsetzen und hier und da in ihnen endigen. Die Dimensionen der gelben Flecke betragen $\frac{1}{2}$ bis 1, selbst $1\frac{1}{2}$ mm und ebenso differieren auch die Breitendurchmesser der blauen Balken. Ich brauche kaum noch hervorzuheben, daß da, wo das blaue Gewebe stark entwickelt ist, das gelbe zurücktritt und umgekehrt.

Im blauen Gewebe findet man ferner die Glissonschen Scheiden als kleine mehr rundliche oder längliche Felder mit recht weiten Venae portarum. Hier und da tritt auch das gelbe Gewebe in Form von schmalen Streifen an diese Glissonschen Scheiden heran. Die Grenze des roten Gewebes der Glissonschen Scheiden ist eine scharfe, und da dieselben nirgends zusammenhängen, auch nirgends gegenüber der Norm vergrößert sind, so ergibt sich daraus ohne weiteres, daß wir es nicht mit einer Cirrhose zu tun haben, denn, um dies gleich zu erwähnen, das blaue Gewebe besteht nicht aus einem kernreichen Bindegewebe, wie wir gleich sehen werden.

Was nun die feinere Zusammensetzung dieser verschiedenen Partieen

anlangt, so haben wir in den gelben Partieen ein Gewebe, welches von dem normalen nur durch kleine Besonderheiten abweicht. Leberzellen und Blutkapillarlumina sind deutlich, beide von normaler Dimension; Die Blutkapillarwände vielleicht etwas dicker, wenigstens findet man bei Färbung nach van Gieson an der Seite der Leberzellen ziemlich breite rote Streifen bis 2 μ dick, manchmal von schön wellenförmigem Verlauf, so daß hier vielleicht Bindegewebsbündel vorliegen. Manchmal verlassen sogar diese Fasern die seitlichen nach den Kapillaren hin gewandten Flächen der Leberzellen und gehen quer zwischen den Leberzellen durch einen Querbalken hindurch. Die Leberzellen bestehen durchgängig aus schön gelb oder mit Haemalaun-Eosin rot gefärbtem Protoplasma fast ohne jegliche Vakuolen; dasselbe scheint also hier vollständig normal zu sein. An manchen Stellen erscheinen die Leberzellbalken sehr breit, es finden sich hier drei Zellen im queren Durchmesser dicht neben einander, und gar nicht selten sind zwischen den Leberzellen ganz schmale Kanäle vorhanden, vollständig leer ohne eine besondere Wand. Man sieht dieselben sowohl im Quer-, als auch gelegentlich im Längsschnitte. Nicht selten zeigen die Letzteren kurze und schmale Seitenäste, welche zwischen die benachbarten Leberzellen und vielleicht sogar in dieselben hineingehen. Die Querschnitte dieser Kanäle sind häufig etwa von fünf Leberzellen umgeben, ganz ähnlich quergeschnittenen Blutkapillaren, doch fehlt jede Andeutung einer Membran und ihr Lumen ist vollständig leer. Ferner fällt an diesen Stellen gar nicht selten eine verschieden intensive Färbung des Protoplasmas der Leberzellen auf. Sowohl mit Eosin wie mit Pikrinsäure färbt sich das Protoplasma einiger Leberzellen erheblich heller wie das der benachbarten. Von den Kernen der Leberzellen bieten manche Abweichungen gegenüber der Norm. Man sieht ziemlich häufig recht große Kerne, bis 12 μ (vom $1\frac{1}{2}$ fachen Durchmesser der normalen), die zum Teil im Innern nur wenig Chromatinkörner enthalten, also sehr hell sind, zum Teil aber dunkel gefärbt und nicht bloß wegen einer größeren Zahl von Chromatinkörnern, sondern auch weil das ganze Innere des Kernes einen blauen Ton hat. Solche Kerne sind manchmal nicht rund oder oval, sondern etwas zackig, mit einigen Vorbuchtungen versehen. Gerade in manchen dieser großen Kerne sieht man auch große aufgeblähte Kernkörperchen, d. h. eine klare kreisförmige Linie, welche ein ganz helles chromatinarmes Feld umgibt, von einem Durchmesser von 2—3 μ, und hier und da sieht man sogar einzelne Kerne, bei denen in geringer Entfernung von der Kernmembran nach Innen zu eine zweite blaue Kreislinie jener fast parallel verläuft und weitaus den größten Teil des Kerninneren umschließt. Es kann das kaum etwas anderes sein, als die Membram eines kolossal aufgeblähten Kernkörperchens. Pigment findet sich nur in verhältnißmäßig wenigen zerstreuten Zellen in Form von einer größeren Gruppe von gelbbraunen Körnern.

Sehr eigentümlich ist der Bau der blauen Partieen. Hier handelt es sich nämlich um eine sehr hochgradige Erweiterung der Blut-

kapillaren und Anfüllung derselben mit kernhaltigen Zellen, während die Leberzellbalken hochgradig verschmälert sind bis zum vollständigen Schwund. Die Bilder sind hier am deutlichsten bei der Färbung nach van Gieson, namentlich weil das Protoplasma der Leberzellen gelb gefärbt ist und sich dadurch scharf von den roten Kapillarwänden abhebt. Die Erweiterung der Kapillaren ist außerordentlich hochgradig. Ihre Durchmesser erreichen durchaus nicht selten 50—60 μ; doch neben sehr weiten Kapillaren finden sich auch solche von 40—30, selbst 20 μ, letztere ziemlich spärlich. Was nun die Membran dieser Kapillaren anlangt, so ist bei Färbung nach van Gieson jedenfalls viel mehr rote Substanz zu sehen, als an den mehr normalen Partieen. Viele Lumina sind vollständig von einer breiten roten Linie umgeben, die, je dicker sie ist, um so häufiger die bekannten wellenförmigen Biegungen der Bindegewebsbündel zeigt. Sie schwindet auch beim Schrauben nicht, sondern läßt sich mit mannigfachen Änderungen der Krümmungen in der Tiefe verfolgen. Es liegen also hier membranöse, verdickte Stellen der Kapillarwand vor, die, wo man sie von der Fläche sieht, eine nur blaßrote Farbe darbieten. An anderen Stellen aber verschwinden diese Linien beim Schrauben rasch und leicht, es lassen sich dann an den Enden derselben gleiche Linien erkennen, die in einer anderen Ebene gelegen sind. Hier scheinen also wirkliche Fibrillenbündel vorzuliegen, und dieser Schluß wird gesichert durch die Tatsache, daß an manchen Kapillaren auch die dunkeln fuchsinroten Quer- und Schrägschnitte derselben sichtbar sind. Außerdem finden sich dann farblose, nur leicht schattierte Partieen in der Begrenzung der Kapillarlumina, und es scheint also, daß die Kapillarwände partielle Verdickungen besitzen, welche für Säurefuchsin besonders empfänglich sind. Ob diese Verdickungen mehr oder weniger selbständig sind gegenüber der Kapillarwand, und dem Endothelrohr außen anliegen, oder in dem Endothelrohr selbst liegen, darüber wage ich keine sichere Entscheidung zu geben, doch neige ich mehr der Ansicht zu, daß sie dem Endothelrohr nach außen aufliegen und führe zur Stütze dieser Ansicht die Tatsache an, daß die länglichen schmalen Endothelkerne (ihr Längendurchmesser beträgt etwa das vierfache des Breitendurchmessers) auf der Innenfläche der roten Membran und Bündeln liegen. Diese Kerne sind meistens nicht reich an Chromatin und erscheinen hell, ganz ebenso wie die Kerne im Lumen, unterscheiden sich aber von diesen sehr leicht durch ihre in die Länge gestreckte Form. Bevor ich zu dem wichtigsten Teil, — dem Inhalt der Kapillaren übergehe, will ich noch kurz die Schicksale der Leberzellen besprechen. Dieselben werden stark komprimiert bis zum völligen Verschwinden, indessen ist ihr Protoplasma an der gelben Pikrinfarbe auch in feinsten Streifen, von kaum 1 μ Breite, noch deutlich zu sehen. Es ist körnig; die Kerne zeigen zum Teil Schrumpfungserscheinungen, sind in den späteren Stadien zackig, klein, mit dicht gelegenen Chromatinkörnern; in früheren Stadien der Atrophie sind sie dagegen sehr häufig schmal, stark in die Länge gezogen, was zum Teil aber wohl darauf beruht, daß

bei bedeutender Erweiterung der Kapillarlumina ihre Wand gedehnt werden muß, und dem entsprechend auch die an der Außenfläche derselben liegenden Leberzellen eine Dehnuug erleiden. Auffallend ist dabei die Verschiedenheit im Schicksal der einzelnen Leberzellen: an Stellen der stärksten Erweiterung sieht man neben Leberzellbalken von 2—4 μ, kleine Gruppen von Leberzellen in mittleren Graden der Atrophie, und selbst solche von normalen Dimensionen. Übrigens sieht man auch hier quer durch Leberzellbalken hindurchgehen feinere und breitere rote Linien, welche die Wände benachbarter Kapillaren verbinden.

Was nun die Kerne in den Lumina der erweiterten Kapillaren anlangt, so ist die große Mehrzahl derselben rund oder leicht oval und im ganzen hell gefärbt. Ihre Durchmesser betragen 8—12 μ. Sie enthalten nur eine mäßige Zahl von feinen Chromatinkörnern, und auf den ersten Blick sieht man auch vielfach Chromatinfäden, und die Körner, von denen die feineren bei Ölimmersion Zeiß 2,0 mm grade nur punktförmig sind, lassen sich leicht beim Schrauben in die Tiefe verfolgen; sie stellen also nur die optischen Durchschnitte von Fäden dar, welche sich mannigfach durchkreuzen und Maschen begrenzen von sehr ungleicher Größe. Kernkörperchen sind am deutlichsten an sehr feinen Schnitten, von etwa 8 μ, bei Färbung mit Hämalaun-Eosin; hier treten sie als kleine kuglige und eckige Gebilde von roter Eosinfarbe auf; fast alle liegen stark exzentrisch dicht an der Kernmembran oder in der nächsten Nähe derselben. Bei Färbung nach van Gieson treten sie weniger deutlich hervor; sie haben hier etwas schmutzig braun-gelbe Farbe. Seltener sind kleinere, etwas unregelmäßig zackige, geschrumpfte Kerne; ferner kleine runde, dunkle Kerne von einkernigen, und hier und da auch die Kerne von mehrkernigen Leukocyten. Rote Blutkörperchen finden sich nur in solchen Kapillaren, die nur eine mäßige Erweiterung erfahren haben, und meist nur in geringer Zahl. Die beschriebenen Kerne liegen nun nirgends bis zur Berührung dicht zusammen, sondern immer finden sich zwischen ihnen helle Spalten von verschiedener Breite. Auch finden sich nur selten Kerne, die irgend ein Zeichen von äußerem Druck erkennen lassen, wie etwa in die Länge gesteckte schmale Kerne, oder Kerne, die mit dem einen zugespitzten Ende zwischen zwei runden Kernen sich eingedrängt haben. Protoplasma ist nur in sehr geringer Menge zu sehen, bei Hämalaun-Eosin-Färbung etwas deutlicher, wie bei Färbung nach van Gieson; es findet sich in merkbarer Menge nur an einigen Partieen der Kernoberfläche, und von hier gehen dann Fäden nach benachbarten Kernen hin, so daß ein recht blasses, schwer zu erkennendes Retikulum entsteht, und nur um die größeren Kerne findet man hier und da etwas mehr Protoplasma, welches die gleiche ungleichmäßige Anhäufung an bestimmten Stellen mit Bildung von Ausläufern darbietet. Diese Protoplasmamengen nehmen nur den kleinen Teil der Spalten ein, welche die Kerne von einander trennen. Der größte Raumteil der Spalten erscheint völlig farblos, ohne jede Zeichnung: hier liegen, wenn sie vorhanden sind, rote Blutkörperchen und Lympho- und Leukocyten,

Ich muß noch erwähnen, daß an einigen wenigen Stellen auch erweiterte Kapillaren sich finden, welche nur rote Blutkörperchen enthalten. Möglich, daß hier die zelligen Thromben sich wieder in einzelne Zellen aufgelöst und diese dem zirkulierenden Blut sich beigemischt haben.

Erwähnenswert ist noch, daß innerhalb der Glissonschen Scheiden nur kleine Venenöffnungen die gleichen Zellen enthalten, wie die Kapillaren der Peripherie der Acini. Der Hauptvenenstamm der einzelnen Glissonscheiden enthält keine solche Zellen und ebenso die Arteria Hepatica.

Knochenmark. Schon makroskopisch fanden sich im Knochenmark des Femurs sowohl in Spongiosa, wie im Markzylinder ziemlich scharf begrenzte, grau-weiße Herde, die von dem roten Knochenmark sich scharf abheben. An mikroskopischen Schnitten fallen sie unter der Lupe sofort infolge ihres Kernreichtums durch ihre blaue Farbe auf, während das übrige Knochenmark bei Färbung mit Hämalaun-Eosin rot, bei Färbung nach van Gieson gelb erscheint. Die Knochenbalken sind vollständig normal, in den Herden wie im umgebenden Knochenmark von gleichen Dimensionen, von gleicher Richtung, nirgends mit Howshipschen Lakunen versehen.

Bei stärkerer Vergrößerung sieht man sowohl in den Herden, als in dem umgebenden Knochenmark ein gut ausgesprochenes, retikulumartiges Grundgewebe, welches demjenigen der Milz gleicht, auch die häutchenähnlichen Säume erkennen läßt, nur durch stärkere Entwicklung derselben sich auszeichzeichnet. In den Knotenpunkten finden sich viel öfters als in der Milz 8—10 μ große Kerne, die meist dunkle, eckige oder zusammengeknickte Form haben; in den häutchenähnlichen Verbreiterungen und in den Balken des Retikulums sieht man meist bläschenförmige, chromatinarme, helle, ovale Kerne von einer Länge bis 16—18 μ und einer Breite von 4—6 μ. Dieses Retikulum schließt sich auch an die Wand zahlreicher Kapillaren an, und seine roten Fibrillen scheinen in die Kapillarwand überzugehen. Das Retikulum ist besonders schön in den kernreichen Herden ausgesprochen. Hier ist es erheblich dichter, seine Balken sowohl breiter, wie zahlreicher, als in dem roten Teil des Knochenmarks. In den Herden findet man auch viele nur 6—8 μ breite, längsgetroffene Kapillaren mit vielen langen (bis 20 μ), hellen Endothelkernen und auch größere Gefäße bis 30 μ Durchmesser, meist im Querschnitt mit der gleichen Wand, wie die Kapillaren. Die Maschen des Retikulums wie die Lumina der größeren Gefäße sind hier fast auschließlich mit Zellen gefüllt, welche mit denjenigen, die die venösen Kapillaren der Milz und die Kapillaren der Leber einnehmen, identisch sind. Ihre fast den ganzen Zellleib einnehmenden Kerne haben wenigstens dieselbe Chromatinarmut; sie sind blaß, meist rund oder oval, enthalten 1—3 meist rote Kernkörperchen, von denen gewöhnlich 4—5 Chromatinfäden und mehr nach allen Richtungen mit zackigem Verlauf ausstrahlen. An der Kernmembran liegen ebenfalls vereinzelte Chromatinkörner. Das Protoplasma ist hell, feinkörnig, sehr spärlich und umgibt die Kerne nicht von allen Seiten, oft sieht man Ausläufer,

welche die benachbarten Zellen unter einander verbinden oder frei endigen. In größeren Maschen liegen die Zellen meist vereinzelt, locker, füllen nur einen kleinen Teil der Masche aus, und der Kern erreicht hier 12—16 μ Durchmesser; in engeren Maschen und in Kapillaren, wo sie dicht liegen, sind sie viel kleiner, bis 8 μ, und dem entsprechend dunkler. Ebenso liegen außerhalb der Herde viele Gefäßlumina, welche mit diesen Zellen gefüllt sind. Man sieht in schmalen Kapillaren viele dunkle, relativ kleine Kerne sehr dicht zusammengedrängt, und in größeren Gefäßlumina, bis 100 μ Durchmesser und darüber liegen die Zellen lockerer und sind durch Ausläufer verbunden; ihre Kerne sind größer und heller. Die Kapillarwand ist überall intakt, und die Endothelkerne sind deutlich zu sehen.

Außerdem finden sich in den Herden noch zahlreiche andere Kerne, wie es scheint von einkernigen Lymphocyten, teils rund, teils mehr länglich, von Birnform, und eine geringe Zahl von polynukleären Leukocyten, deren Kerne mannigfach verzerrt sind. Zerstreute rote Blutkörperchen sind besonders zahlreich am Rande der Herde. Endlich findet man verschiedene Arten von den nachher zu beschreibenden Knochenmarkzellen, deren Zahl sich ebenfalls gegen den Herdrand immer vermehrt, bis sie vollständig das Übergewicht erhalten. Andererseits können die Herde auch plötzlich mit Anhäufung von roten Blutkörperchen enden.

Was die kernhaltigen Gebilde des an die Herde anstoßenden roten Knochenmarks anlangt, so findet man hier annähernd alle diejenigen Elemente, die im normalen roten Knochenmark beschrieben sind:

1. Die überwiegende Mehrzahl bilden die großen runden oder auch etwas eckigen mononukleären Zellen, welche von den Zellen der Herde sich durchgängig durch den kleineren und dunkleren, aber deutlich bläschenförmigen Kern unterscheiden, ferner durch reichlichere Mengen von stärker gefärbtem Protoplasma, so daß der Durchmesser des Zellkörpers meist dem der anderen Zellen gleichkommt.

2. Ferner Zellen von gleicher Größe mit gleichem Protoplasma, aber mit einem unregelmäßig gestalteten, gelappten, maulbeerförmigen, sehr dunklen Kern.

3. Polynukleäre Leukocyten.

4. Zahlreiche Lymphocyten.

5. Eosinophile Zellen, mittelgroße, 10—12 μ Durchmesser mit einem bläschenförmigen Kern.

6. Große, meist rundliche Zellen von 20 μ Durchmesser, größer als die unter 1. beschriebenen, aber mit einem kleinen, sehr exzentrischen, ziemlich dunklen, öfters gezackten Kern, mit braun-gelben Pigmentkörnern und manchmal mit deutlichen roten Blutkörperchen im feinkörnigen Protoplasma, namentlich in der Nähe der Knochenbalken und der Kapillaren, in den Kapillaren habe ich sie nicht gesehen.

7. Riesenzellen mit großem, gelapptem Kern, oder 4—6 kleineren, bläschenförmigen Kernen sind spärlich.

8. Nicht selten findet man ferner kernhaltige rote Blutkörperchen, und zwar vom Charakter der Normoblasten. Ihre Substanz ist völlig homogen und gleicht in dieser Beziehung sowie hinsichtlich der Färbung mit Hämalaun-Eosin und nach van Gieson, völlig den danebenliegenden roten Blutkörperchen.

Die venösen Kapillaren enthalten rote Blutkörperchen und von kernhaltigen Elementen wenig Lymphocyten, eine größere Zahl von Leukocyten und spärliche eosinphile Zellen.

Außer diesen kernhaltigen Zellen findet sich eine große Menge von roten Blutkörperchen, und zwar ziemlich ungleichmäßig verteilt und in größeren Ansammlungen, so daß man manchmal in ganzen Gesichtsfeldern von Zeiß 4 mm in den Maschen des Retikulums fast keine kernhaltigen Elemente, sondern nur rote Blutkörperchen findet.

In den Nieren scheinen die Glomeruli normal zu sein. In vielen gewundenen Kanälchen ist ein Teil der Kerne klein, manchmal etwas gezackt. Die kleinen, runden färben sich meistens mit Hämalaun-Eosin rot, nach van Gieson etwas grünlich, hier und da fehlt die Kernfärbung ganz; vielleicht liegt hier nur eine kadaveröse Erscheinung vor.

Von dem Peritonaeum wurden mikroskopisch untersucht das Netz und die Serosa des Zwerchfells. Es ergab sich: die Knötchen, die schon makroskopisch mit Tuberkeln die größte Ähnlichkeit hatten, zeigten deutlich die Struktur derselben. Herde von epitheloiden Zellen, Riesenzellen mit wandständigen Kernen waren sehr schön ausgebildet. Verkäsung habe ich auch mikroskopisch nicht gesehen. Eosinophile Zellen in ziemlicher Zahl, die vollständig denen des Knochenmarks gleichen, finden sich nicht in den eigentlichen tuberkulösen Herden, sondern mehr im angrenzenden Gewebe, besonders nach der Oberfläche der Serosa hin.

Ich muß noch erwähnen, daß sowohl in der Milz, als in der Leber einige Blutkapillaren Thromben von kokkenartigen Gebilden zeigen. In anderen kleinen Gefäßen, namentlich Venen, sieht man diese Kokken lockerer gelagert; sie färben sich schön nach Gram und bilden hier kleine gewundene Ketten, so daß man sie nach ihrer Anordnung als Diplo-Streptokokken benennen kann. Diese Kokken liegen dann frei im Gefäßlumen oder an der Innenwand derselben. Besonders viel sind sie in der Milz, und zwar in bindegewebigen Teilen derselben vorhanden; hier sieht man in der Umgebung solcher Gefäße weiße Blutkörper mit Zeichen des Kernzerfalls. Auch in den Nierengefäßen, d. h. in den kleinen und sogar großen Venen kann man oft Gruppen von diesen Kokken treffen. Außerhalb der Gefäße habe ich sie nirgends gesehen.

Der mikroskopische Befund des vorliegenden Falls läßt sich in folgende Schlüsse zusammenfassen.

Die Milz von einem Gewicht von 1605 g zeigt:

1. Nur geringe Verdickung der Kapsel und normale Trabekel.

2. Spärliche, durch Zunahme des Pulpagewebes auseinandergedrängte, größere Gefäße, welche in bindegewebigen Feldern liegen.

3. Vollständiges Fehlen der Follikel.

4. Stellenweise Verdichtung des Pulparetikulums bis zur Umwandlung desselben in kleine, aber sehr dicht stehende bindegewebige Felder.

5. Geringe Zahl von mehr oder weniger normalen venösen Kapillaren ohne Ringfasern, aber an ihrer Form zu erkennen, welche

a) entweder nur spärliche, oft geschrumpfte Endothelkerne besitzen und meist mit roten Blutkörperchen gefüllt sind,

b) oder ebenso spärliche, aber normalgroße Endothelkerne haben und mit großen Zellen (6) gefüllt sind.

6. In den venösen Kapillaren (5, b) und in den Pulpamaschen finden sich große Zellen, welche fast gänzlich aus einem 8—10 μ messenden, chromatinarmen Kern bestehen und nur kleine, feinkörnige Protoplasmaanhänge besitzen.

7. Geringe Zahl der Lymphocyten und fast vollständigen Schwund der anderen von Ebner aufgeführten, kernhaltigen Zellen, aber Vorhandensein obwohl spärlicher eosinophiler Zellen.

8. Stellenweise Anhäufung von normal aussehenden roten Blutkörperchen in den Pulpamaschen.

In der Leber findet man durch das ganze Organ hindurch, in allen Acini, die gleiche Veränderung, aber in verschiedenem Grade. In der direkten Umgebung der Glissonschen Scheiden, hier und da bis zu der Vena centralis fortschreitend, sind die Blutkapillaren stark erweitert, die Leberzellen zwischen denselben stark komprimiert, verschmälert, stark pigmentiert und vielfach völlig geschwunden. Die erweiterten Kapillaren sind überall mit großen Zellen gefüllt vom Typus der in der Milz beschriebenen. Die Glissonschen Scheiden sind nicht vergrößert. Die übrigen Blutgefäße sehen alle normal aus.

Im Knochenmark sieht man abgerundete Herde mit einem an die Milzpulpa erinnernden retikulären Grundgewebe, in dessen Maschen wiederum die gleichen Zellen, wie in den Blutkapillaren der Leber eingelagert sind, welche hier aber manchmal viel bedeutendere Dimensionen annehmen. Der übrige Teil besteht aus rotem Mark, welches die normalen Verhältnisse darbietet, nur stellenweise große Felder zeigt, gefüllt fast ausschließlich mit roten Blutkörperchen. Im roten Mark findet man aber überall kleine längs- und quergetroffene Gefäßchen, welche strotzend mit den in der Milz beschriebenen Zellen erfüllt sind.

In den Nieren ist nichts besonderes vorhanden.

Die Serosa des Zwerchfells und das große Netz enthalten zahlreiche Tuberkel ohne Verkäsung.

Als wichtigste Organveränderungen müssen wir also diejenigen der Milz, Leber und des Knochenmarks bezeichnen. Von der Tuberkulose des Peritonaeums, die namentlich am Diaphragma und Omentum maius ausgesprochen ist, können wir

vorläufig absehen. Auffallend ist hier nur das Fehlen jeder anderen Tuberkulose in Lungen oder Lymphdrüsen, so daß der Weg, auf welchem die Bazillen in das Peritonaeum gelangt sind, durch die Sektion nicht aufgeklärt wurde. Neben der Tuberkulose fand sich noch eine frische Peritonitis vor, lockere Fibringerinnsel, die leicht von der Serosa abzustreifen waren; die letztere war nachher trocken und glanzlos. Adhäsionen fanden sich nirgends, und dazu kommen die 8 l klarer Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Wann die Bildung dieser Transsudate begonnen hat, ist aus der Krankengeschichte nicht zu ersehen, wohl bemerkte die Patientin vor 8 Monaten Anschwellung des Bauches, aber zugleich auch eine auffallende Härte in der Milzgegend, so daß nicht zu entscheiden ist, ob nicht die Anschwellung gerade durch die Vergrößerung der Milz bedingt war. Während des Aufenthalts im Spital, der 5 Wochen dauerte, wurde dreimal punktiert und 6—7, 5½ und 5½ l Flüssigkeit entleert. Die Flüssigkeit war das erste Mal leicht trüb, das zweite und dritte Mal opaleszierend. Diese rasche Erneuerung von einer großen Menge von Flüssigkeit, die Erweiterung der Kollateralgefäße am Bauche weisen darauf hin, daß die Flüssigkeit wesentlich als Stauungsflüssigkeit aufzufassen ist und nicht als Exsudat. Die fibrinöse Exsudation war jedenfalls frisch und hatte sich auch auf die Pleura fortgesetzt, und zwar auf die rechtseitige Pleura, wie das bei der übergreifenden Peritonitis durch das Diaphragma nach oben die Regel ist. Die nur leichte fibrinöse Exsudation dürfte auf die Punktion zurückzuführen sein. Dies scheint mir auch wahrscheinlicher, als die Heranziehung der Tuberkulose, die nur auf bestimmte Gegenden des Peritonaeums beschränkt ist. So dürfte also ein Ascites vorliegen, dessen Ursache in erster Linie in der Leber zu suchen ist.

Bevor ich nun auf ausführliche Besprechung der wichtigsten Punkte in meinem Fall eingehe, führe ich eine Übersicht über die Literatur an. Hier sind in erster Linie die Beobachtungen von Banti hervorzuheben und im Anschluß daran noch Fälle von Gaucher, sowie von Bovaird, Picou und Ramond und Harris und Herzog. Es ist vielleicht zweckmäßig, wenn ich zuerst eine kurze Schilderung der Bantischen Krankheit gebe. Banti schließt bei der nach ihm genannten Krankheit

alle vorherigen Infektionskrankheiten, Lues, Alkoholismus aus. Die Krankheit selbst teilt er in drei Stadien:

1. Anämisches Stadium, mit langsamer Milztumor-Entwicklung und parallel sich einstellender einfacher Anämie (Verminderung der roten Blutkörper, Poikilocytosis, Fehlen der kernhaltigen roten Blutkörper und normale Zahl der weißen Blutkörper, deren Formen in normalem, gegenseitigem, procentischem Verhältnis sich finden). Keine Lymphdrüsenschwellung. Nur am Ende dieses Stadiums tritt Lebervergrößerung und allabendliche Temperatursteigerung ein. Die Dauer des ersten Stadiums gibt er auf 3—5, bis 11 Jahre an.

2. Übergangsstadium, dauert nur einige Monate. Ikterische Färbung der Haut und Konjunktiven, zunehmende Anämie, entsprechender Befund des ganzen übrigen Organismus.

3. Ascitisches Stadium. 5—7 Monate, bis 1 Jahr. Langsame, schmerzlose Ascitesbildung mit citronengelbem, klarem Transsudat. Ikterische Haut und Konjunktivenfärbung (aber normale Stuhlfarbe). Blutbefund entspricht einer steigenden, einfachen Anämie.

Die Krankheit widersteht allen Mitteln, nur Arsenik bringt vorübergehende Besserung. Dagegen hat in 3 Fällen die Splenektomie, nach 6—7—8 Jahren, d. h. im 1. und im Anfang des 2. Stadiums, gute Resultate gegeben, wenigstens für die nächsten 2—3 Jahre, in denen 2 der operierten Patienten noch beobachtet wurden; der dritte starb einige Tage nach der Operation an einer septischen Puerperalinfektion.

Der Beschreibung von Banti stehen am nächsten die zwei Fälle von Bovaird, von denen aber nur der erstere anatomisch untersucht ist; sie betreffen zwei Schwestern, die jüngere, von 3 Jahren, wurde nur während des Lebens beobachtet, die ältere, von 16 Jahren, starb. Die Krankheit hatte ebenfalls im 3. Jahre, wie bei der kleineren Schwester, angefangen und zwar mit Anschwellung des Bauches. Sie wurde vom 13. Jahre beobachtet. Das Kind war gut genährt. Die Haut zeigte dunkle Färbung mit brauner Pigmentation des Nasenrückens, der Wangen und der Hände. Die linke Abdominalhälfte und der untere Teil der rechten bis ins kleine Becken war von der Milz eingenommen. Fast alle oberfläch-

lichen Lymphdrüsen fühlten sich vergrößert an. Blut: rote Blutkörperchen 2880000; weiße 4000. Hämoglobin 60 pCt. Während des Spitalaufenthaltes bekam es Arsen und fühlte sich wohl. Nach dem Austritt aus dem Spital klagte es nur über leichte Kurzatmigkeit. Während der folgenden 3 Jahre aber ist es gar nicht gewachsen und blieb intellektuell unentwickelt. Die letzte Beobachtung konstatierte neben der enormen Milz noch Lebervergrößerung mit entsprechender Zunahme des Abdominalumfangs. Blut: rote Blutkörperchen 3550000; weiße 7:600, wobei Vermehrung der großen Lymphocyten und leichte Verminderung der kleinen gefunden wurde. Exitus folgte drei Stunden nach der ausgeführten Splenektomie. Bei der Autopsie fand man vergrößerte Mesenterial- und Milzhilus-Lymphdrüsen, eine Chocoladenfarbe der Leberschnittfläche mit vielen weißen, kleinen, bindegewebsähnlichen Flecken versehen, und viele Adhäsionen der Milzoberfläche. Die Schnittfläche der Milz zeigt zahlreiche sehr feste, weiße und weißgelbliche Herde, im allgemeinen von pyramidaler, im einzelnen jedoch sehr unregelmäßiger Form, welche ungefähr den größeren Teil der Schnittfläche einnehmen. Das übrig bleibende Gewebe hat normales Aussehen. Diese Herde finden sich vorzugsweise am vorderen Rande der Milz.

Gaucher hat schon 1882 unter dem Namen der „Splenomegalie primitive" einen Fall beschrieben, welcher mit der Bantischen Schilderung in vielen wichtigen Punkten übereinstimmt. Er spricht ebenfalls von einer schleichend eintretenden Milzhypertrophie mit Erhaltung der normalen Milzform; die Oberfläche bleibt ganz glatt. Parallel mit der Milzvergrößerung entwickelt sich eine einfache, sich allmählich steigernde Anämie mit allen Symptomen, d. h. subkutanen Hämorrhagien, Nasenblutungen und Erweichung und Blutung des Zahnfleisches. Verschieden von den Angaben von Banti sind folgende Symptome: gleichzeitig mit Milzhypertrophie sich einstellende, aber viel geringere Lebervergrößerung; letztere tritt in Fällen von Banti nur am Ende des 1. Stadiums, d. h. mehrere Jahre nach dem Beginn der Milzvergrößerung, ein. Mit dem Fortschreiten der Krankheit treten ebenfalls, wie in den Fällen von Banti, Druckerscheinungen auf, welche der enormen Vergrößerung der

Milz und der Leber entsprechen. Weiter spricht Gaucher von dumpfen, unlokalisierten Schmerzen im linken Hypochondrium, welche anfallsweise auftreten, besonders nach einem Fall, nach längerem Gehen und überhaupt nach einer Ermüdung. Das letzte abweichende Symptom ist das Fehlen von jedem Ascites während der ganzen Krankheitsdauer.

Picou und Ramond haben nur einen Fall beobachtet mit den gleichen Symptomen, doch ohne Ascites. Es wurde Splenektomie ausgeführt, die eine 6 Jahre nach dem angeblichen Beginn der Krankheit, die zweite nach 2 Jahren. Beim ersten Fall ist ein Sturz vorangegangen (so wie bei Picou und Ramond). Beide Fälle sind durch Schmerzen in der Milzgegend, Magenblutungen, leichte Temperatursteigerung, starke Abmagerung und Schwäche ausgezeichnet. Beim ersten Fall wurde braune Hautpigmentation (wie in Fällen von Bovaird) beobachtet, welche 2 Jahre nach der Operation fast vollständig verschwunden ist.

Was den mikroskopischen Befund anlangt, so finden wir bei Banti folgendes. Die wichtigste Veränderung zeigt die Milz. Dieselbe ist enorm vergrößert, wiegt 1—1½ kg; dabei bleibt die Form normal, die Oberfläche glatt, selten sind Adhäsionen, öfters Trübung und Verdickung der Kapsel. Trabekel sind etwas verdickt. Malpighische Körperchen sind derart verändert, daß die Nachbarschaft der oft thrombierten, sklerotischen Follikelarterie aus verdicktem, fast hyalinem, retikulärem Bindegewebe besteht; in den engen Maschen liegen teilweise degenerierte Lymphocyten, d. h. mit geschrumpften Kernen. Nach der Peripherie des Follikels erinnert dieses Netzwerk mehr an das normale Reticulum, bleibt aber grobfaserig und hyalin; hier finden sich schon normale Lymphocyten. In zwei Fällen findet Banti in den mehr normalen Teilen ein varicöses Reticulum, im sklerotischen Teil hyaline Schollen von 10—20 bis 50—80 μ groß, welche anscheinend durch Verschmelzung der nekrotischen Zellen mit den Fragmenten des sklerosierten Reticulums entstanden sind. Das Pulpareticulum ist in vorgeschrittenen Fällen hyalin und verdickt, so daß stellenweise das Milzparenchym eine gänzliche fibröse Umbildung erlitten hat. Es fehlen kernhaltige, rote Blutkörperchen, und selten sind Zellen, welche rote Blutkörper

oder Stücke von solchen enthalten; doch findet man solche mit Blutpigment. In Venen der Pulpa, d. h. wohl in den venösen Kapillaren (1. Stadium) ist stellenweise die innere Wand von großen, vieleckigen, abgeplatteten Zellen mit wenig Protoplasma und großen, 5—8 μ im Durchmesser haltenden, hellen, chromatinarmen Kernen gebildet. In einigen Venen sind diese Zellen von der Wand abgelöst und füllen das Lumen aus, so daß dasselbe den Eindruck einer Krebsalveole macht; ähnliche Zellen sieht man in der Umgebung solcher Venen. Es kommen auch Riesenzellen in Venen vor. Die Milzvene zeigt sklerotische Veränderungen, welche mit der Dauer der Krankheit auf die Pfortader und auf die nächst einmündenden Venen sich ausbreiten. Die Pfortader ist im 3. Stadium erweitert. Die Lymphdrüsen sind normal. In der Leber findet man Interlobularcirrhose, obwohl die Bindegewebsringe ziemlich dünn und gewöhnlich von kleinen, runden Elementen durchsetzt sind. Das Knochenmark hat die Merkmale des fötalen, aber mit nur wenigen kernhaltigen, roten Blutkörperchen. Man muß noch eine leichte Peritonaealtrübung und mäßige Verdickung der Darmwand und Verkürzung des Dünndarms hinzufügen. Bakteriologische Untersuchungen haben nichts ergeben.

Im Falle von Bovaird ist die Milz ebenfalls stark vergrößert, sie beträgt ungefähr $\frac{1}{6}$ des ganzen Körpergewichts. Die oben erwähnten weißen oder gelbweißen Partieen bestehen aus mehr oder weniger dichtem Bindegewebe; „in parts it is infiltrated with small round cells, in other parts it seems to be made up of a meschwork of capillaries, but without the swollen endothelium seen in the walls of the pulp spaces. Many of the areas have the appearance of oedematous connective tissue". Die makroskopisch normal aussehenden Partien bestehen hauptsächlich aus großen, vielgestaltigen Räumen von 60—375 μ im Durchmesser, begrenzt von feinen Bindegewebsfasern mit spärlichen Kernen; oder, wo die Wand viel dicker ist, von einem Netz von feinen Kapillaren mit lymphocytenähnlichen Endothelzellen. Die Räume können miteinander durch enge Gänge kommunizieren. Sie enthalten neben roten Blutkörpern dicht an der Wand liegende oder davon abgelöste, freiliegende große, verschieden geformte Zellen, meist 20—26 μ Durchmesser mit

Schwankungen nach oben und unten, mit viel Protoplasma und einem verhältnismäßig kleinen Kern, welcher sich sehr verschieden intensiv färbt. Der Zellkörper hat auch verschiedene Beschaffenheit: er ist bald granuliert, oder gestreift, oder mit hellen Flecken versehen. Diese Zellen füllen manche dieser Räume vollständig aus. Sorgfältige Beobachtung läßt keinen Zweifel, daß diese Räume die „pulp spaces", d. h. die venösen Kapillaren der Pulpa darstellen, und daß die Zellen von den Elementen der Wand stammen. Sie werden stellenweise durch die Zellen erweitert und letztere fließen dabei zu großen Riesenzellen zusammen. An der Grenze der normal aussehenden, nach den bindegewebigen Stellen hin erreicht die Wandverdickung einen solchen Grad, daß nur vereinzelte Zellen von dem obigen Typus in einem fibrillären Bindegewebsstroma eingeschlossen sind; es haben sich hier offenbar die großen Zellen in Bindegewebe umgewandelt. Die Malpighischen Körper sind fast unverändert, nur enthält ihre Peripherie hie und da auffallend viele schmale Kapillaren. Die Kapsel und die Trabekel sind stark verdickt. In den angeschwollenen Lymphdrüsen des Milzsinus sind die Follikel von einem glänzenden, dunklen Pigment umgeben, welches in den Lymphsinus liegt und sie oft fast vollständig ausfüllt. Wo letzteres nicht der Fall ist, enthalten die Lymphsynus große spindelförmige und polyedrische, sich vom Reticulum loslösende, mit einem großen, hellen Kern versehene Zellen. Die kortikalen Partien der Follikel enthalten große, schwach gefärbte Zellen mit einem ebenfalls schwach gefärbten großen Kern. Der übrige Teil des Follikels und die Lymphocyten sehen normal aus, doch sieht man auch hier so wie im veränderten Teil kleine Arterien oder Kapillaren mit angeschwollenen, granuliertes Pigment einschließenden Endothelzellen. Die Kapsel und das die Follikel umgebende Bindegewebe sind verdickt und mit schmalen Blutgefäßen versehen, deren Endothelien starke Anschwellung zeigen. Die Mesenteriallymphdrüsen zeigen die gleiche Veränderung, nur enthalten die Lymphsinus weniger Pigment. In der Leber sieht man verdickte Kapsel und vermehrtes Bindegewebe im allgemeinen, die Kapillaren mit Zellen vom Typus der in der Milz beschriebenen gefüllt, die hier permanent zu liegen scheinen. Die Perilobulär-

räume enthalten Partien mit großen, blassen Zellen, welche, nach der Meinung des Autors, hier entstanden sind. Außerdem enthalten die Kapillaren Pigment, welches gleich dem Pigment der Lymphdrüsen Eisenreaktion gibt.

Gaucher spricht auch von Bindegewebsvermehrung und Sklerose der Gefäße in der Milz. Er beschreibt hier Maschen (Alveolen) von 90—288 μ Durchmesser, welche von epithelialen Zellen von 16—36 μ Durchmesser, mit einem hellen, 4—8 μ messenden Kern, angefüllt sind. Nur in wenigen Maschen sieht man Anhäufung von roten Blutkörpern. Die Follikel sind verschwunden. Die Leber zeigt eine diffuse Cirrhose mit normal gebliebenen Leberzellen.

Der Befund von Picou und Ramond variiert von dem von Gaucher nur in vermehrtem Vorkommen von Pigment an Stellen der stärksten Bindegewebsbildung, besonders in der Gefäßumgebung, in dem Vorhandensein von wenigen Follikeln und von Riesenzellen in den Blutgefäßen. Auch sie finden große Zellen von 38—41 μ, die sie „epithelial" nennen, deren großer Kern gut und sogar manchmal intensiv gefärbt ist. In diesem Fall sind aber die Lymphdrüsen am Milzhilus vergrößert. Ihr Bau zeigt ebenfalls stark vermehrtes Bindegewebe mit viel eingelagertem Pigment; ihre Follikel sind durch Herandringen epithelialer Zellen von den Lymphbahnen aus verkleinert.

In den Fällen von Harris und Herzog finden wir ebenfalls eine Verdickung der Kapsel und der Trabekel der Milz. Malpighische Körper zeigen dentliche Sklerose der kortikalen Zone. Die Milzpulpa besteht fast ausschließlich aus verschieden großen Räumen, umgeben von Bindegewebe, welches aus embryonalen Bindegewebszellen besteht und fast gar keine Fasern enthält. Die Räume sind von endothelialen, kubischen Zellen mit großem, bläschenförmigem, chromatinreichem Kern tapeziert und können außer diesen Zellen auch rote Blutkörperchen, Lymphocyten und eosinophile Zellen enthalten. Das übrige Milzgewebe ist reichlich mit Hämosiderin und Hämatoidin durchsetzt. Ebenfalls war Hämosiderin in manchen großen Endothelzellen eingeschlossen.

Wenn wir den mikroskopischen Befund der Milz im vorliegenden Fall mit den Angaben aus der Literatur

vergleichen, so fällt die größte Ähnlichkeit mit der Beschreibung besonders von Banti und ferner von Bovaird auf. Die Follikel fehlen in meinem Fall, wie bei Gaucher. Banti findet sie in einem und demselben Fall entweder unverändert oder im Centrum sklerosiert. Picou und Ramond finden sie verkleinert durch Eindringen der in der Pulpa befindlichen großen Zellen in ihre Peripherie, und ebenso Bovaird. Übereinstimmender sind die Befunde in der Pulpa. Hier findet sich eine Verdickung und Verdichtung des Reticulums bis zur Bildung von bindegewebigen Feldern, Sklerose der größeren Gefäße (ich muß bemerken, daß letzteres deutlich nur an den Arterien zu sehen ist, während bei Banti auch die größeren Venen sklerosiert sind), fast vollständiges Fehlen der normalen Pulpazellen und Umwandlung der meisten venösen Kapillaren in große Räume, die mit großen Zellen gefüllt sind, welche letztere ebenfalls in den Pulpamaschen sich vorfinden. Nach allen Autoren handelt es sich nicht um Lymphocyten, sondern um größere Elemente, deren Durchmesser aber etwas verschieden angegeben wird. In meinem Fall, wie in denen von Banti sind sie noch verhäftnismäßig klein, während Gaucher, Picou und Ramond, sowie Bovaird neben Zellen von gleichen Dimensionen auch solche von sehr bedeutender Größe, bis 41 μ, gesehen haben, und Bovaird läßt sie sogar zu Riesenzellen mit mehreren Kernen zusammenfließen, und auch Picou und Ramond erwähnen mehrkernige Riesenzellen bis 112 μ Durchmesser. Die Zellen haben verschiedene, meist eckige Formen; in meinem Fall sind die Kerne nur von wenig Protoplasma umgeben, das hie und da an der Oberfläche des Kerns nicht deutlich sich abhebt und Protoplasmafortsätze aussendet, durch die sie untereinander sowie mit dem Protoplasmabelag der Wand zusammenhängen. Ihre Kerne, mit verschiedenem Chromatingehalt, aber wenigstens in meinem Fall immer bläschenförmig, haben 4—13 μ Durchmesser, und Bovaird findet sie verhältnismäßig klein im Vergleich zum Zellkörper.

Was nun die Entstehung dieser großen Zellen anlangt, so bezeichnet Gaucher dieselben, offenbar wegen ihrer Form, als epitheliale Elemente, ohne über ihre Entwicklung sich zu äußern. Picou und Ramond heben ebenfalls ihre Ähnlichkeit mit Epi-

thelzellen hervor und benennen sie auch so: über ihre Genese sprechen sie sich nicht bestimmt aus; sie denken sogar daran, es könnten in der embryonalen Zeit versprengte Zellen des Pankreas vorliegen. Bovaird, sowie Harris und Herzog halten die Zellen für Abkömmlinge der Endothelzellen der venösen Kapillaren, und letztere fassen daher die ganze Veränderung der Milz als Hyperplasie der Endothelzellen der venösen Kapillarräume, verbunden mit Bindegewebsumwandlung des Reticulums, auf. Banti spricht sich über diesen Punkt nicht aus. Ich neige ebenfalls dazu, die großen Zellen, welche die venösen Kapillaren und die Pulpamaschen erfüllen, als veränderte Endothelien anzusehen. Ich gehe näher darauf ein, wobei ich noch manches aus dem mikroskopischen Bild ausführlich erwähnen muß, was ich oben nicht berührt habe.

In erster Linie ist hier anzuführen, daß manche mit diesen Zellen angefüllte venöse Kapillaren noch einen schönen, endothelialen Belag haben, aber diese Endothelien sind nicht mehr normal, sondern stark angeschwollen, haben vermehrtes, körniges Protoplasma und gleichen in der Größe den Zellen des Lumens; auch ihr Kern, der oft die Protoplasmaschicht überragt, ist völlig mit den Kernen der letzteren identisch. An den in Situ befindlichen Endothelkernen sehe ich recht häufig die nach Weidenreich charakteristischen Einkerbungen ihrer Membran an der basalen Fläche. An den im Lumen liegenden Kernen sieht man allerdings solche Einkerbungen nicht, wohl aber gar nicht selten blaue Längsstriche in der Mitte des Kerns, oder nebeneinander zwei Striche parallel der Kernmembran, welche auch von Weidenreich beschrieben werden; er sieht sie als den optischen Ausdruck der Einkerbungen an, die von der Fläche gesehen werden. Ferner dürfte es nicht auffallend sein, daß dies nur an einem Teil der Kerne sichtbar ist, denn durch Aufnahme von Kernsaft und Aufblähung können diese Einkerbungen leicht verschwinden, was auch von Weidenreich erwähnt ist. Ich führe ferner zu Gunsten dieser Ansicht die Tatsache an, daß diese Zellen durch ihre Protoplasmaausläufer häufig mit dem Endothelbelag der Wand zusammenhängen. Ganz ähnliche Verhältnisse haben wir in dem gleich zu beschreibenden Fall von „Splenomegalie“ eines Kindes. Wenn wir nach Weidenreich

eine offene Kommunikation der arteriellen und venösen Kapillaren mit den Pulpamaschen und einen Übergang der Endothelzellen der venösen und arteriellen Kapillaren in die endotheliale Bekleidung der Pulpareticulumfasern annehmen, so kann man mit demselben Recht vermuten, daß der Proceß der Aufquellung und Ablösung ebenso die Zellen des Reticulums, wie die Kapillarendothelzellen betreffen kann. Was die Verdichtung des Reticulums anlangt, welche allem Anschein nach an der Wand größerer Gefäße anfängt, so ist es, glaube ich, eine sekundäre Erscheinung, bedingt durch allmählich sich einstellende Circulationsstörung in der Milz, veranlaßt durch Überfüllung fast aller venösen Kapillaren und auch Pulpamaschen mit den oben erwähnten Zellen, obwohl letztere, wie schon gesagt, freie Lücken zwischen sich lassen können.

Ein höchst überraschendes Resultat hat die Untersuchung der Leber ergeben. Während der Ascites in Verbindung mit der Vergrößerung der Milz und Leber auf die Identität unserer Affektion mit der Bantischen Krankheit hinweisen, zeigte schon der Sektionsbefund, daß keine der gewöhnlichen Form der Cirrhose vorliegen konnte. Die mikroskopische Untersuchung hat nun ergeben, daß in der Tat Veränderungen der Glissonschen Scheiden nicht vorliegen. Dagegen findet sich durch die ganze Leber hindurch mehr oder weniger gleichmäßig in den peripherischen Teilen der Acini eine Anfüllung der Blutkapillaren mit Zellen, welche vollständig den großen Zellen der Milzpulpa gleichen, und die Kapillaren sind dabei überall erweitert und die Leberzellen atrophisch bis zum vollständigen Schwund. Der so veränderte Teil des Acinus gehört meist mit seiner äußeren Hälfte dem veränderten Teil an, doch kann die Veränderung nach der Vena hepatica hin sich weiter ausdehnen und sogar die letztere erreichen. Die Kapillarwände sind noch überall deutlich. Diese Zellen stammen also aus der Milz, sie häufen sich in den Blutkapillaren der Leber an und bringen die Leberzellen zum Schwund. Wir dürfen daher diese Zellen uns nicht als vollständig frei circulierend vorstellen, aber doch auch kaum als völlig festsitzend, denn die Zellen werden zuerst gerade in der Peripherie des Acinus sich anhäufen, müssen aber dann nach dem Centrum hin allmählich vorrücken, und wahrschein-

lich lösen sich dann und wann in dem Centrum Zellen wieder los und mischen sich dem frei zirkulierenden Blut bei; das wird bewiesen durch jene erweiterten, sogar stark erweiterten Kapillaren, welche nur rote Blutkörperchen enthalten, sie sind also wieder durchgängig geworden. Die Zellen liegen in den Kapillaren nicht dicht zusammengepreßt, sondern mehr locker, und sind häufig durch protoplasmatische Fortsätze miteinander verbunden. Sie bilden mehr ein Netz mit zahlreichen Spalten und Kanälen, welche für das Blutplasma und vielleicht auch für die dehnbaren roten Blutkörperchen durchgängig sind. Es bilden also diese Zellthromben kein absolutes Hindernis für das Blut. Die beschriebene Veränderung ist eine höchst eigentümliche; nur Bovaird hat etwas ähnliches gesehen; das Bild, welches er gibt (Fig. 10, Taf. V), stellt Zellgruppen dar, ganz ähnlich denen der Fig. 5 (Taf. V), nur scheinen die Zellen etwas größer zu sein, die Kerne dagegen etwas kleiner. Die Gruppen sind von ziemlich gleicher Größe und durch eine rundliche Linie abgegrenzt; man könnte versucht sein, diese Linien für die Wand einer erweiterten Kapillare zu halten, aber nach Bovaird liegen diese Gruppen in perilobulärem Bindegewebe und die Zellen hält er, trotz ihrer von ihm hervorgehobenen großen Ähnlichkeit mit den Milzzellen, doch nicht für metastatische Ablagerung der letzteren, sondern für an Ort und Stelle entstanden. In meinen Präparaten ist die Deutung völlig unzweifelhaft. Die Glissonschen Scheiden sind in Dimensionen und Bau völlig normal; die Zellen liegen in den Kapillaren des Acinus selbst.

Eine solche eigentümliche Anhäufung von Zellen in den Blutkapillaren der Leber ist bisher noch nicht beschrieben worden. Nur Experimentatoren erwähnen gleiche Bilder. Hoffmann und Langerhans haben bei ihren berühmten Injektionsversuchen von Zinnober in die Venen gefunden, daß bei einigen Kaninchen vom 4. bis zum 7. Tage, abgesehen von farbstoffbeladenen Rundzellen im portalen Gewebe außerhalb der Blutgefäße, noch eine auffallend enge Beziehung des Farbstoffes zu den Blutkapillaren der Acini sich vorfand. In ihnen häuft sich derselbe so schnell an, daß schon kurze Zeit nach der Injektion die gesamte Leber hell zinnoberrot ist. Der Farbstoff

findet sich sowohl in weißen Blutkörperchen, wie auch als reine Pigmentemboli, die aus zusammengeballtem Farbstoff mit angelagerten Zellen oder Gerinnseln bestehen. Während das Pigment beim Meerschweinchen bis zum 6., beim Kaninchen bis zum 4. Tage ziemlich gleichmäßig in den Acini verteilt ist, häuft es sich nach dieser Zeit überwiegend in einer Hälfte derselben an, und zwar beim Meerschweinchen in der centralen, beim Kaninchen in der peripherischen. „Zahlreich bilden sich in diesen Zonen immer größere Ballen des Pigments, die längere Zeit nach der Injektion die entsprechenden großen Gefäße in der Art umgeben, daß man mit bloßem Auge beim Kaninchen die Verzweigungen der Pfortader, beim Meerschweinchen die der Lebervene an ihrem hellroten Glanze deutlich verfolgen kann.“ „Der zunehmenden Größe der Emboli entsprechend erweitern sich die Kapillaren an den Stellen, an denen dieselben liegen, so daß man an Injektions- wie an Isolationspräparaten nicht selten eine plötzliche Erweiterung des Lumens auf das Doppelte, ja das Dreifache wahrnehmen kann. Denn die Emboli erreichen gelegentlich die Größe zweier, ja dreier Leberzellen, wenn sie auch meist kleiner bleiben. Außer dieser Kapillardilatation riefen die Emboli bis zum 150. Tage keinerlei weitere Veränderungen hervor.“ (S. 311—312.) Denselben Befund finden wir bei Siebel. Bei intravenöser Injektion von Indigo fanden sich beim Frosch schon nach 2—3 Stunden keine freien Farbstoffkörnchen mehr im Blut; er war von Leukocyten aufgenommen und außerdem schon in verschiedenen Organen abgelagert, unter denen namentlich die Leber einen großen Teil enthielt. Hier liegt in der Peripherie der Acini der Indigo frei auf der Innenfläche der Blutkapillarwand oder er ist in Leukocyten eingeschlossen, und zwar bis zum 8. Tage. Es läßt sich nicht ausspülen. Dabei erwähnt Siebel auch eine bedeutende Erweiterung der Blutkapillaren, aber ohne auf die Entstehung derselben einzugehen. Die phagocytäre Eigenschaft der Blutkapillarwände der Leberläppchen tritt auch noch deutlich in den Experimenten von Werigo hervor, welcher bei Injektionen von Milzbrandbazillen beim Kaninchen schon nach 7½ Minuten eine große Anzahl degenerierender Bakterien in den Kapillarendothelzellen fand. Da nach Kupffer die „Sternzellen“ vorwiegend in den peripheri-

schen Teilen der Acinuskapillaren vorhanden sind, so könnte man alle diese Erscheinungen diesen Zellen zuschreiben. Indessen handelt es sich im vorliegenden Fall weniger um diese Phagocytose, als um die eigentümliche Anhäufung von Zellen in den Blutkapillaren, die in der Peripherie des Acinus beginnt und bis in das Centrum desselben fortschreiten kann.

Das Knochenmark ist nur von Banti untersucht worden. Er fand embryonales, rotes Knochenmark. Ich sehe die von mir gefundenen Veränderungen, wie schon oben hervorgehoben, als sekundäre an; die Veränderung beschränkt sich auf mehrere Herde, es lag keine diffuse Erkrankung vor; wenigstens ist die Umwandlung des Fettmarks in rotes Mark offenbar nur eine Folgeerscheinung des anämischen Zustandes. Ich finde in meinen Präparaten keinen Grund, die Zellen der Herde von den Zellen des roten Knochenmarks abzuleiten. Sie unterscheiden sich von ihnen durch eine viel geringere Menge von Protoplasma, so daß bei dichter Lagerung dasselbe kaum sichtbar ist; das Protoplasma ist sehr hell und sehr feinkörnig, das der Knochenmarkzellen dunkler und gröber gekörnt; der Kern ist in letzteren kleiner, grobkörnig und enthält viel Chromatin; der Kern der Herdzellen ist meist größer und heller, enthält nur wenig feine Chromatinkörner und Fäden. Ferner ist anzuführen, daß in dem roten Knochenmark selbst fast alle Gefäße kernhaltige Zellen enthalten, manche sind ganz davon vollgestopft; diese Zellen sind allerdings nicht völlig identisch mit den Zellen der Herde, die Kerne sind kleiner und dunkler, aber ihre Chromatinkörner sind ebenso fein; zwischen den Kernen ist nur wenig Protoplasma sichtbar. Zwar gleichen diese Kerne schon mehr den Kernen der Myelocyten, aber in den etwas weiteren Gefäßen, in denen die Zellen lockerer liegen, sind Zellen und Kerne schon ganz denen der Herde gleich. Hie und da liegen dann solche größere Zellen außerhalb des Gefäßes in seiner Nähe. Da nun ferner die Endothelien dieser Gefäße vollständig normal sind, keine Wucherungserscheinung darbieten, so geht meine Ansicht dahin, daß diese Zellen durch den Blutstrom zugeführt wurden. Sie sind also ebenfalls von der Milz abzuleiten. Übrigens habe ich bei der Milz ausführlich die histologischen Bilder beschrieben,

welche meine Ansicht begründen, daß die wichtigste Veränderung dieses Organs in einer Wucherung der Endothelien der venösen Kapillaren beruhen.

Im vorliegenden Fall ist zweimal die Blutuntersuchung vorgenommen worden. Das erste Mal war gefunden: Hämoglobin 25 pCt., rote Blutkörperchen 1988600 und kernhaltige Elemente 16600 pro cmm. Wenn wir daraus kernhaltige rote Blutkörperchen (4980) und „freie Kerne“ (160) weglassen, so bleiben für weiße Blutkörperchen 11100, wovon polynukleäre 95½ pCt., mononukleäre große, kleine und Lymphocyten je 1½ pCt. Das zweite Mal wurde gefunden: Hämoglobin 35 pCt., kernhaltige Elemente 22000. Dabei kernhaltige rote Blutkörperchen 6400, „freie Kerne“ —660. Von den verschiedenen Formen der weißen Blutzellen waren vertreten: polynukleäre 85 pCt.; große und kleine Mononukleäre je 4½ pCt., Lymphocyten 6 pCt. Also das gegenseitige Verhältnis der Zahl von verschiedenen Formen der weißen Blutzellen bleibt das letzte Mal annähernd normal. Man muß noch hinzufügen die Poikilocytosis.

Beim Vergleich mit den Angaben des Blutbefundes in der Literatur finden wir bei Banti ebenfalls Poikilocytosis, Mikrocytämie und normale Menge der farblosen Elemente und normales gegenseitiges Verhältnis der einzelnen Formen, aber keine kernhaltigen roten Blutkörperchen. Gaucher gibt auch keine absolute Vermehrung der weißen Blutzellen an. Im ersten Fall von Bovaird finden wir rote Blutkörperchen 3580000, weiße 7000, wovon multinukleäre 62 pCt.; uninukleäre große 15 pCt., kleine 21 pCt.; eosinophile 1,4 pCt. In einem zweiten Fall fand er: rote Blutkörperchen 4180000, Hämoglobin 62 pCt.; weiße Blutzellen 14000, multinukleäre 57,5 pCt., uninukleäre große 29 pCt., kleine 12,5 pCt., eosinophile 1 pCt. Im ersten Fall von Harris und Herzog fand sich: Hämoglobin 40 pCt., rote Blutkörperchen 2636000, weiße 2650. Im zweiten Fall: Hämoglobin 50 pCt., rote Blutkörperchen 3364000, weiße 28000.

Es findet sich in allen Fällen übereinstimmend Verminderung der Zahl der roten Blutkörper und des Hämoglobins, am stärksten in meinem Fall, während die farblosen Blutkörperchen nach Banti und Gaucher in normaler Menge sich fanden, ebenso in dem einen Fall von Bovaird. Vermehrt waren sie in je

22. Dezember 8 Uhr vormittags: Probelaparotomie (Herr Prof. Müller); Äthernarkose von 7¾ bis 10 Uhr. Status: Der Tumor ist die Milz. Ein kleiner, daumendicker Stiel geht von ihrer medialen Fläche nach rechts und unten ab; seine Oberfläche ist dunkel blaurötlich. Die linke Niere scheint von normaler Form zu sein. — Gegen Abend zu klagte die Patientin über heftige Schmerzen, sie war sehr unruhig und klaghaft. Das Abdomen war etwas aufgetrieben, aber Beklopfen desselben verursachte nicht besondere Schmerzen. Temperatur 38,6° C., Puls 100. Nach 2 × 0,01 Morphium war der Effekt nicht der erwünschte. Die Nacht war schlecht.

23. Dezember morgens 8 Uhr: Temperatur 39,6° C., Puls 124. Die Patientin etwas weniger klaghaft. Champagner war verabreicht, Eispillen, Cognac und Cocain. Die Patientin erbricht alles, was sie einnimmt. Nachmittags kollabiert sie etwas; Puls wird schlechter; sie deliriert. Abends: Temperatur 39,7° C., Puls 128. Die Patientin erbricht bräunliche Massen; die Hände sind kalt, der Puls schlechter. Coffein. 9 Uhr: die Atmung ist schlecht. 9,50: Exitus sanft ohne Todeskampf.

24. Dezember morgens 11 Uhr wurde die Bauchwunde verlängert, der Milztumor herausgewälzt, am Hilus die zu- und abführenden Gefäße unterbunden und der Tumor dicht vor der Ligatur abgeschnitten. Im Abdomen fand sich kein Ascites. Beide Nieren konnten palpiert werden und waren von normaler Form und Größe. Die Serosa der Gedärme war glatt und glänzend. Das Colon transversum bildet nach abwärts eine stark ausgeprägte Schlinge. Die Blase war leer. Die Gedärme aufgetrieben, besonders der Dickdarm.

In der Milz finden wir in diesem Fall gleich wie im Fall I eine diffuse Verdichtung und Verdickung des Reticulums, welche auch hier in der Umgebung der Gefäße anfängt, aber bei weitem nicht solche Dimensionen erreicht wie im ersten Fall. Man könnte sagen, es wären erst die Anfangsstadien der bindegewebigen Umwandlung des Pulpareticulums vorhanden. An den Trabekeln sieht man den Beginn einer Auffaserung. Die Pulpazellen sind nämlich in sie eingedrungen und haben 2—3 oder mehr schmale Bindegewebsbündel abgetrennt, welche noch durch ihren dem Trabekel parallelen Verlauf zeigen, daß sie zu ihm und nicht zu dem Reticulum der Pulpa gehören. Follikel sind fast gänzlich verschwunden; ich habe in zahlreichen Schnitten nur zwei gesehen, von ½ mm Länge und ¼ mm Breite. Doch geben diese wenigen Follikel einen Aufschluß über die Art ihres Verschwindens. Denn an ihrer Peripherie vermischen sich ihre Lymphkörper mit den etwas größeren Pulpazellen, d. h. die letzteren dringen in die Follikel ein und vernichten deren Gewebe. Die Verdickung und Verdichtung des Reticulums der Pulpa findet sich in allerdings sehr zahlreichen aber kleinen Flecken und Streifen in 0,2—0,3 mm im Durchmesser, welche bald um 2—3, selbst nur um 1 mm von einander eutfernt liegen und sehr verwaschen begrenzt sind.

In manchen derselben liegen kleinste Arterien. Seine Fasern sind ziemlich breit, scharf begrenzt und netzförmig verbunden, und zwar so, daß die Maschen die gestreckte Form haben und im großen und ganzen einander parallel laufen. Nach den Stellen hin, an welchen die rote Farbe des Reticulums bei Lupenvergrößerung mehr und mehr abblaßt, werden die Maschen runder, und hier gleicht das Reticulum dem normalen. In der großen Masse nimmt die Farbe des Reticulums allmählich ab, und in dem größten Teil der Pulpa läßt es sich trotz vielfacher Versuche nicht mehr durch Färbung deutlich machen; weder mit Eosin, noch mit Säurefuchsin glückte es mir, gute Präparate zu erhalten; im ungefärbten Zustand ist es bei der dichten Lagerung der in den Maschen gelegenen Zellen an den meisten Stellen nicht deutlich, und nur an wenigen Stellen, wo die Zellen etwas weiter auseinander liegen, läßt es sich erkennen und scheint nicht verändert zu sein.

Was nun die wichtigsten Elemente der Pulpa, die in den Maschen gelegenen Zellen anbetrifft, so ist ein bedeutender Unterschied vorhanden gegenüber der Milz, 1. sowohl hinsichtlich der Kerne, wie namentlich des Protoplasmas. Kerne, die denen der einkernigen Lymphocyten gleichen, sind nur in sehr geringer Menge vorhanden, dagegen finden sich viel multinucleäre Leukocyten und ganz besonders größere protoplasmareiche Elemente und eosinophile Zellen. Was die protoplasmareichen Zellen anlangt, so sind ihre Kerne durchschnittlich von runder oder leicht ovaler Form; ihre Größe ist ziemlich gleichmäßig; ihr Durchmesser schwankt zwischen 6—8 μ; in einer Minderzahl von Zellen erreicht der Durchmesser des Kernes 10, sogar manchmal 12 μ; sie sind reich an Chromatinkörnern, die gleichmäßig verteilt sind. In den kleineren Kernen liegen die Chromatinkörner dichter, in den größeren weiter auseinander. Fast alle diese Kerne haben einen deutlichen Protoplasmaleib, gleichmäßig mit Eosin gefärbt, blaß und grobkörnig. Die Form des Zellkörpers ist meisteus eine eckige, so daß die Zellen vielfach bei ihrer dichten Lagerung sehr an Epithelzellen erinnern. Die Menge des Protoplasmas wechselt etwas, und namentlich sind die größeren Kerne oft von besonders großer Menge von Protoplasma umgeben. Außerordentlich reichlich sind die eosinophilen Zellen, wenn sie auch an Zahl die eben beschriebenen nicht erreichen. Man findet in jedem Gesichtsfeld von Zeiß-Ölimmersion 2 mm zum mindesten etwa 25, an anderen Stellen 40—60. Sie haben fast alle einen runden Kern, der erheblich kleiner ist wie die Kerne der schon beschriebenen Zellen. Seine Färbung ist intensiv, manche sind gleichmäßig dunkelblau, andere zeigen in einem blauen Grunde noch zahlreiche Chromatinkörner. Nur in wenigen größeren Zellen ist der Kern von bedeutender Größe und hell. Der Protoplasmaleib dieser Zellen ist relativ groß und von wechselnder Form; die kleineren sind mehr rund, die größeren aber vielfach eckig, in die Länge gezogen und immer voll angefüllt von eosinophilen Granulationen, welche an der Peripherie einen schmalen Saum und hie und da neben dem

Kern eine kleinere Partie frei lassen. Die Färbung der Granulationen wechselt etwas; in vielen großen Zellen sind sie etwas blaßer, in anderen dagegen und namentlich in den kleineren sind sie sehr intensiv gefärbt. Auffallend ist ferner die meist stark excentrische Lagerung des Kerns, die namentlich an den großen, protoplasmareichen Exemplaren sehr in die Augen fällt, und bei welchen der Kern gewöhnlich der einen Seite dicht anliegt. Die Durchmesser der kleineren Zellen betragen 10—12 μ, die der größeren meist 18—20 μ, doch auch noch darüber bis 22 μ. Die kleinsten dieser eosinophilen Zellen haben einen unregelmäßig geformten, gelappten Kern, so daß große Ähnlichkeit mit den eosinophilen multinukleären Leukocyten entsteht. Ferner finden sich zerstreut auch Riesenzellen. Ihre Häufigkeit wechselt etwas, wo sie spärlich sind muß man, bei Ölimmersion 2 mm, 3 selbst 4 Gesichtsfelder durchsehen, bis man welche findet; an anderen Stellen sind sie fast in jedem Gesichtsfeld; und, wenn sie vorhanden sind, sind sie hie und da auch vereinzelt, meist aber zu 2—3 und 4 vorhanden, das letztere namentlich an Stellen, wo das Reticulum stärker entwickelt ist. Ihr Durchmesser beträgt etwa 36 μ. Ihr Protoplasma ist blaß eosinrot, grobkörnig; ihre Kerne sind durch eine mäßige Zahl der besonders großen Chromatinkörner ausgezeichnet. Die Zahl der Kerne ist nur eine mäßige; in kleineren Zellen beträgt sie 3, in größeren 6—8, vielleicht auch etwas mehr. Sie sind manchmal im Centrum der Zelle zu einem Klumpen so dicht zusammengedrängt, daß man sich nicht sicher überzeugen kann, daß wirklich getrennte Kerne vorliegen und nicht etwa ein einziger gefalteter, mit vielen Vorbuchtungen versehener. Ganz gleiche grobkörnige Kerne finden sich auch in den früher beschriebenen einkernigen Zellen mit blaßrotem Protoplasma. Wir haben also die Riesenzellen diesen letztgenannten gleich zu stellen, sowohl wegen der Beschaffenheit des Kerns, wie des Protoplasmas. Wir haben also in dieser Milz 4 Formen von Zellen zu unterscheiden:

1. einkernige Lymphocyten in sehr geringer Zahl;
2. multinukleäre Leukocyten etwas zahlreicher;
3. größere Zellen mit großen Mengen von hellem Protoplasma und bläschenförmigem Kern; zu ihnen gehören auch die Riesenzellen;
4. große, protoplasmareiche eosinophile Zellen.

Um die Beschreibung der im Pulpagewebe vorhandenen Zellen abzuschließen, muß ich noch erwähnen, daß rote Blutkörperchen nur in geringer Zahl sich vorfinden; an van Gieson-Präparaten, in denen sie wegen der gelben Färbung am leichtesten zu sehen sind, ist in vielen Gesichtsfeldern kein einziges rotes Blutkörperchen zu erkennen; an anderen dagegen sind sie wenigstens vereinzelt vorhanden. Nur einmal sah ich sie in größerer Zahl in der Umgebung eines großen Gefäßes, das ich, wegen des Fehlens der Muscularis, für sine Vene halte. Doch immerhin war auch hier unter der Lupe noch keine deutliche gelbe Farbe zu sehen. Darin liegt also ein großer Unterschied gegenüber dem ersten Fall.

Die venösen Kapillaren sind nur an wenigen Stellen zu erkennen

und an solchen auch nur vereinzelt; man sieht sie bald im Längs-, bald im Quer- oder Schrägschnitt. Am besten erkennt man sie an Präparaten nach van Gieson: hier findet sich unter dem Endothel noch eine rote Linie: auffallend ist das Verhalten des Endothels, welches von der Norm bedeutend abweicht. An Längsschnitten liegen seine langen, schmalen Kerne in weiten Abständen von einander. An Querschnitten haben die Kerne runde oder leicht ovale Form und liegen nicht wie in der Norm dicht zusammen, sondern in gegenseitigen Abständen, welche ihren Durchmesser um das Zwei- oder Dreifache übertreffen; dadurch wird begreiflicherweise das Erkennen der venösen Kapillaren erschwert. Im Lumen finden sich alle die oben beschriebenen Elemente mit Ausnahme der Riesenzellen, in größter Zahl die oben unter 3. aufgeführten Zellen mit reichlichem blaßem Protoplasma. Ganz den gleichen Inhalt haben übrigens, was besonders zu betonen ist, auch die sichtbaren Arterien, sowohl die kleineren wie die größeren.

Schwierig ist es, über den Pigmentgehalt der Milz vollständig ins Klare zu kommen. Es finden sich überall zerstreut in wechselnder Menge kleine schwarze und braune Körner in verschiedener Form. Doch geben dieselben keine Eisenreaktion; es sind offenbar Niederschläge, welche durch zu langes Verweilen in Formol veranlaßt sind. Rotgelbes Pigment, welches deutlich mit Ferrocyancalium und Salzsäure sich blau färbt, ist nur an einigen Stellen zu erkennen, und zwar nur in der nächsten Umgebung einzelner größerer Arterien. Seine Körner liegen in Gruppen zusammen, welche die Form von Spindel- und Sternzellen haben, doch läßt sich an Hämalaun-Eosin-Präparaten ein deutlicher Kern in ihnen nicht erkennen. Sie liegen nur im Bindegewebe, welches die Gefäße umgibt und manche auch in den multinukleären Leukocyten der Nachbarschaft; in der zellreichen Pulpa dagegen ist nirgends ein blaues Eisenkörnchen nachweisbar.

Auf die Krankengeschichte, sowie auf die Untersuchung der Milz hin läßt sich natürlich keine abschließende Epikrise geben. Was mich aber trotzdem veranlaßt, den Fall zu veröffentlichen, ist gerade der Befund in der Milz. Das aus der Leiche herausgenommene Organ wurde mit der Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Pseudoleukämie zugesandt. Im Blut war der Hämoglobingehalt auf die Hälfte herabgesetzt. Es liegt also nahe, die Krankheit mit dem Namen der Anaemia splenica zu belegen allein der mikroskopische Befund der Milz zeigt, daß die normalen einkernigen Lymphocyten derselben nur in sehr geringer Zahl sich finden, und daß andere Elemente in die Milz eingelagert waren, welche auf das Knochenmark als primären Erkrankungsherd hindeuten. Die multinukleären Leukocyten, die eosinophilen Zellen werden von Ehrlich von dem Knochenmark

hergeleitet und auch die vorwiegende Form der größeren protoplasmareichen Zellen dürfen wir wohl als Myelocyten in Anspruch nehmen. Die Riesenzellen können ebenfalls aus dem Knochenmark stammen, wenn auch solche mit seltsamen Kernformen, welche Arnold beschreibt und abbildet, nicht beobachtet werden. Wir werden also eher berechtigt sein, den Fall als myelogene Leukämie zu bezeichnen. Zu dieser Diagnose berechtigt noch das Verhalten des Blutes in den Milzarterien. Dasselbe enthält nur eine mäßige Zahl der roten Blutkörper, im Gegensatz dazu aber eine große Zahl kernhaltiger Elemente und zwar von dem gleichen Charakter, wie wir sie in der Milz kennen gelernt haben.

Der dritte Fall ist auch leider sehr unvollständig beobachtet; es fehlen klinische Angaben vollständig; der kleine Patient Bürgi, 19 Monate alt, starb auf der Reise nach Bern noch vor der Aufnahme ins Kinderspital. Was mich aber veranlaßt, den Fall mitzuteilen, ist der mikroskopische Befund in der Milz. Über die Entstehung der Anämien haben wir zur Zeit sehr wenig feststehende Kenntnisse. Dabei ist die Bildung der roten Blutkörperchen herabgesetzt oder dieselben gehen in ausgedehnter Weise zu Grunde. Bei der perniziösen Anämie findet sich bekanntlich viel eisenhaltiger Pigment in Milz, Leber und Nieren. Daraus geht also hervor, daß die roten Blutkörperchen zu Grunde gehen. Im vorliegenden Fall nun sind die Endothelien der venösen Kapillaren der Milz in großer Ausdehnung stark geschwollen und enthalten rote Blutkörperchen und Stücke von solchen, welche zum Teil schon die Eisenreaktion zeigen. Das ist eine Beobachtung, die bisher noch nie gemacht wurde, und sie dürfte allein schon die Veröffentlichung rechtfertigen. Nach dem Sektionsbefund gehört übrigens der Fall zu denjenigen, die unter dem Namen der Splenomegalie gehen, und es dürfte daher die genaue Mitteilung des histologischen Befundes auch der anderen Organe dazu anregen, daß auch in anderen Fällen auf das Vorkommen der hier beschriebenen Verhältnisse geachtet wird.

Die Sektion wurde im Kinderspital von Herrn Huguenin, Assistenten des pathologischen Instituts gemacht. Es wurde gefunden: Magerer Körper, Bauch stark aufgetrieben; beim Eröffnen des Abdomens entleert sich über

30 cm³ klaren Serums. Zwerchfell: rechts am unteren Rand der 5. Rippe, links am 5. Interkostalraum. Leberrand in der Mammillarlinie überragt den Rippenbogen um 5 cm, an der Mittellinie das untere Ende des Corpus sterni um 7 cm. Milz stark vergrößert, 9½ cm lang, 8 cm größte Breite, 4 cm Dicke. Gewicht an dem Spirituspräparat 125 gr. Unterer Pol derselben erreicht die Linea innominata ossis ilei, der vordere Rand ist um 2½ cm von der Mittellinie entfernt. Magen klein; Colon ascendens, transversum und descendens stark zusammengezogen. Därme mäßig aufgetrieben. Die Ansa sigmoidea ist nach oben zurückgelagert, erreicht fast den Leberrand in der Mittellinie. Mesenterialdrüsen geschwollen. Harnblase überragt die Symphyse um 2½ cm. Übergangsstellen der knöchernen Rippen in knorpelige sind stark verdickt, auf der Innenseite viel stärker ausgesprochen, als auf der äußeren. Lungen wenig retrahiert. Herzbeutel, in starker Ausdehnung sichtbar, enthält wenig klares Serum. Herz groß, Konsistenz beiderseits normal. Auf dem Perikard zahlreiche punktförmige Blutungen. Mitralis und Tricuspidalis für einen Finger gut durchgängig. Es entleert sich ziemlich viel flüssiges Blut. Die Vorhöfe enthalten Speckhaut und geronnenes Blut. Klappen sind ohne Veränderung. Foramen ovale offen. Wanddicke links 6 mm, rechts 2½ mm. Muskel blaß, transparent. Ösophagus nichts besonderes. Thyreoidea leicht vergrößert. Trachea enthält ziemlich viel eitrigen Schleim, darunter die Schleimhaut blaß. Auf der Pleura der linken Lunge ganz wenige hämorrhagische Punkte, ebenfalls auf der rechten Pleura. Luftgehalt in unteren Partien beider Lungen vermindert. Schnittfläche der linken Lunge im oberen Lappen blaß, im unteren blutreich. Untere Lappen atelektatisch. Rechte Lunge ist wie die linke. Bronchien sind mit leicht eitrigem Schleim gefüllt. Schleimhaut leicht injiciert. Bronchialdrüsen groß, blaßrot, Schnittfläche transparent. Milz sehr groß; Kapsel in der Nähe des vorderen Randes verdickt; Milz derb, unten tiefe Einkerbungen. Gewebe mäßig blutreich, transparent. Trabekel deutlich; Follikel gerade noch sichtbar. Magenschleimhaut blaß. Ductus choledochus durchgängig. Linke Nebenniere: nichts Besonderes. Linke Niere mit zahlreichen Embryonalfurchen. Blutgehalt der Oberfläche gering, der der Schnittfläche ebenfalls; transparent. Cava inferior enthält nur wenig Blut. Rechte Nebenniere wie links. Leber: Konsistenz vermehrt; Schnittfläche: Zeichnung nicht deutlich. Gewebe derb. Pankreas: Blutgehalt gering. Große Fontanelle noch vorhanden. Auf der rechten Seite der Dura-Blutungen, die größte Blutung hat eine Dimension von etwa 9 mm, die anderen sind klein, punktförmig. Sinus long. sup. enthält Cruor und Speckhaut. Hirnwindungen nicht abgeplattet. Blutgehalt der weichen Häute an Konvexität und Basis gering. Liquor cerebrospinalis in geringer Menge vorhanden. Bei der Herausnahme des Gehirns sammelt sich ziemlich viel Cerebrospinalflüssigkeit an. Seitenventrikel gleich weit. Blutgehalt des Plexus vermindert. 3. Ventrikel nichts Besonderes. Blutgehalt des Hirns auf der Schnittfläche deutlich vermindert.

Die Milz des Kindes zeigt wie im ersten Fall normale, aber durch

die vermehrte Pulpa auseinander gedrängte Trabekel. Die Follikel sind hier im Gegensatz zum ersten Fall vorhanden, aber spärlicher wie normal, sind offenbar im Verschwinden begriffen; sie werden, wie es scheint, infolge von Eindringen der Pulpazellen von der Peripherie aus immer kleiner und so in Pulpagewebe umgewandelt, wie in den wenigen Follikeln des zweiten Falls; andererseits haben die meisten Follikel helle Centren, welche in nichts von den normalen Keimcentren sich unterscheiden, nur sind sie manchmal sehr groß, so daß die Lymphocyten nur einen schmalen peripheren Saum bilden.

Die Pulpa unterscheidet sich von der Pulpa der beschriebenen Fälle wesentlich durch die größere Annäherung an den normalen Bau. Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man, besonders an van Gieson-Präparaten, an den meisten Stellen ganz deutlich die venösen Kapillaren, und bei starker Vergrößerung treten sie auch an vielen Partien hervor, die bei schwacher Vergrößerung nichts davon erkennen lassen. Das Reticulum ist weitmaschig und seine Balken sind vielfach verdickt bis zu 2—4 μ. Man sieht ferner oft sehr deutlich neben den roten, breiten Fasern noch die ungefärbteren, blasseren, hautähnlichen Randsäume, die im ersten Fall genauer beschrieben sind. Unter den Zellen, welche in den Maschen des Reticulums liegen, finden sich nur wenig Lymphocyten, manche mit einem auffallend kleinen, dunklen Kern, und eine noch geringere Zahl vielkerniger Leukocyten. Die meisten Zellen haben ein deutliches Protoplasma und einen bläschenförmigen Kern von rundlicher und ovaler Form. Die Größe des letzteren schwankt etwas zwischen 6—8 μ; in seinem Innern findet sich eine mäßige Zahl Chromatinfäden- und Körner, welche letztere häufig optische Durchschnitte der Fäden darstellen. Auch die Menge des Protoplasmas schwankt; manche, namentlich größere Kerne sind nur von einem schmalen Saum umgeben, und andere von einer größeren Menge. Eosinophile Zellen finden sich in mäßiger Zahl vor. In einem Gesichtsfeld von 2 mm Zeiß zähle ich durchschnittlich 7 bis 8. Ihre Zahl ist also erheblich geringer wie im zweiten Fall, aber immer noch bedeutender wie im ersten Fall. Die Größe derselben ist eine ziemlich bedeutende. Der Durchmesser der größeren geht bis auf 18 μ hinauf; weitaus die Mehrzahl mißt etwas weniger — 16 μ; nur eine Minderzahl hat einen Durchmesser von nur 6—8 μ. Ihr Kern ist durchschnittlich fast immer kleiner als die oben beschriebenen bläschenförmigen Kerne und zeichnet sich durch dunklere und gleichmäßige Färbung aus. In den kleineren Zellen findet man hie und da gelappte Kerne, so daß hier eine große Ähnlichkeit mit den eosinophilen Leukocyten besteht. Ferner finden sich zahlreiche rote Blutkörperchen, ziemlich gleichmäßig verteilt, dann und wann in größerer Zahl in der Umgebung der Follikel. Von den venösen Kapillaren kann ich sagen, daß dieselben normal sich verhalten. In Quer- und Schrägschnitten sind die runden oder leicht ovalen bläschenförmigen Kerne des Endothels sehr dicht gelegen; von den Kernen der umgebenden Pulpa unterscheiden sie sich durch ihre blassere Färbung. Unter den Endothelkernen sieht man deutlich

nach van Gieson eine rote Linie, welche sehr häufig kurze Unterbrechungen darbietet. Die Ringfasern sind nach der Methode von Weigert oft sehr schön zu sehen, denn wenn sie auch durchaus nicht die dunkle Farbe der elastischen Elemente der Wand der größeren Gefäße annehmen, so sind sie doch immerhin etwas dunkler als die Fasern des Reticulums und das Bindegewebe der Trabekel. Der Inhalt der venösen Kapillaren wird gebildet von roten Blutkörperchen und den kernhaltigen Zellen der Pulpa ziemlich in gleichem gegenseitigem Verhältnis, wie in letzterer.

Ferner habe ich ein eigentümliches Bild zu erwähnen, welches ich in sämtlichen untersuchten Blöcken finde, und zwar an recht zahlreichen zerstreuten Stellen in größerer Zahl, während es in den dazwischen gelegenen Partien nur spärlich ist. Die betreffenden Kapillaren haben nicht das gewöhnliche Endothel, von welchem nur die stark ins Lumen vorspringenden Kerne sichtbar sind, sondern sie sind ausgekleidet von einer dicken Lage von Protoplasma mit runden oder ovalen Kernen, welche vollständig den Endothelkernen benachbarter normaler Kapillaren gleichen, also durch viel geringeren Chromatingehalt von den Pulpakernen sich unterscheiden, — ja manche von ihnen sind auffallend arm an Chromatin und dabei stark vergrößert. In anderen Kapillaren ist diese protoplasmatische Auskleidung noch dicker und besteht aus großen, runden Zellen, welche mit gewölbten Kuppen in das Lumen vortreten, und in anderen Kapillaren, die nicht diese protoplasmatische Wand haben, liegen im Lumen freie, noch größere, länglichrundliche Zellen mit einem sehr großen, hellen Kern. Alle diese protoplasmareichen Elemente enthalten nun eigentümlich kuglige Gebilde, welche namentlich nach van Gieson durch eine blaß fuchsinrote Farbe, gemischt mit etwas Gelb, von dem rein gelben Protoplasma sich unterscheiden. Mit Eosin färben sie sich in gleicher Weise wie das Protoplasma und müssen hier mit besonderer Sorgfalt aufgesucht werden. Ihre Größe und Form wechselt sehr; die meisten sind kugelig, unter den größeren manche etwas länglich eiförmig, die eine Längsseite etwas abgeplattet, andere, die dicht zusammengepreßt sind, auch eckig in mannigfacher Weise polyedrisch. Ihre Dimensionen wechseln sehr, die größeren haben zum Teil die Größe der benachbarten roten Blutkörperchen, manche sind sogar erheblich größer, haben einen Durchmesser bis 10 μ und noch weniger. Ihre Zahl ist meistens recht groß. Bei einer Einstellung kann man 20 bis 30 und mehr sehen, von denen allerdings nur die Minderzahl zu den größeren gehört, weitaus die Mehrzahl ist recht klein. In größerer Zahl finden sie sich besonders in den isolierten Zellen, sowie in den großen Zellen, die stark in das Lumen vorragen; weniger zahlreich in dem gleichmäßig dicken Protoplasmasaum; hier sind auch mehr kleinere Kugeln und die gelbe Farbe des Protoplasmas wiegt daher stark vor, während in anderen großen Zellen nur sehr wenig Protoplasma sichtbar ist. Nicht selten zeigt dieser Protoplasmasaum feine Zacken, die in das Lumen vorspringen, in denen ebenfalls diese eigentümlichen Kügelchen sich finden. Was die Bedeutung dieser Kugeln anlangt, so könnte man an die Russelschen Fuchsin-

körper denken, indessen habe ich sie niemals von stark fuchsinroter Farbe gesehen. Ich bin geneigt, sie für eingeschlossene rote Blutkörper und Teile von solchen zu halten. Eine große Zahl der größeren Kugeln hat wenigstens die gleiche Größe wie die benachbarten roten Blutkörperchen, auch sind manche der Kugeln von hellerer, mehr gelber Farbe und einige, allerdings seltene, von der gleichen Farbe wie die roten Blutkörperchen selbst. Ferner sieht man auch wirkliche blutkörperchenhaltige Zellen, groß, rundlich, frei im Lumen liegend und vollgepfropft von dicht zusammengepreßten, schön gelb gefärbten roten Blutkörperchen. Die Frage dürfte durch den Nachweis von Eisen zu entscheiden sein. Wegen den zahlreichen braunen und schwarzen Niederschlägen, die durch Formol bedingt sind, habe ich die Reaktion mit Ferrocyankalium und Salzsäure angestellt nach der von Wicklein angegebenen Methode (dieses Archiv 124 S. 1). Es wurden sowohl neue ungefärbte Schnitte nach dieser Richtung untersucht, wie auch aus Schnitten, die nach van Gieson gefärbt waren, die betreffenden Stellen herausgeschnitten und in gleicher Weise auf Eisen geprüft, nachdem ich vorher mich von der Anwesenheit dieser fraglichen Gebilde überzeugt hatte. Es ergab sich nun sehr schön, daß die kleineren Kugeln die blaue Farbe zeigten, die größeren dagegen meistens nicht, nur an einigen wenigen trat schwachblaue Farbe auf. Es scheint also, daß rote Blutkörperchen, vielleicht auch solche, die zu größeren Klumpen zusammengeflossen waren, von den angeschwollenen, mit reichem Protoplasma versehenen Endothelzellen aufgenommen werden und in ihnen zu kleinen Pigmentkugeln zerfallen sind. Meines Wissens ist bis jetzt eine solche Aufnahme von roten Blutkörperchen oder Teilen von solchen von seiten der Endothelien der venösen Kapillaren der Milz noch nicht beobachtet, ein Prozeß, welcher der Aufnahme der roten Blutkörperchen durch die großen Pulpazellen parallel läuft. Auch die hochgradige Anschwellung der Endothelien scheint mir neu zu sein.

Ich habe noch auf einen weiteren interessanten Punkt aufmerksam zu machen. Die Milz ist erheblich vergrößert, ungefähr auf das Vierfache. Trotzdem liegen die venösen Kapillaren fast überall so dicht wie normal, und auffallenderweise findet man fast nur runde Querschnitte oder leicht ovale Schrägschnitte. Selten ist eine Kapillare in einer Länge von 0,3—0,4 mm getroffen. Es haben dieselben also einen stark gewundenen Verlauf und ihre dichte Lagerung deutet entschieden darauf hin, daß sie entweder neugebildet oder die normalen wenigstens verlängert sind.

Die Milz dieses 3. Falls hat also eine sehr große Ähnlichkeit mit dem 2., nur ist ihre Zusammensetzung nicht so hochgradig verändert; die Trabekel scheinen intakt zu sein. Die Follikel sind recht zahlreich vorhanden und mit Keimcentren versehen, doch scheint es, daß die Pulpazellen, wie im Fall II, in dieselben von der Peripherie eindringen, und es ist wohl möglich, daß im 1. Fall die Follikel auf die gleiche Weise verschwunden sind. Von zelligen Elementen haben wir wiederum nur sehr wenig Lymphocyten, dagegen sehr viel Myelocyten und eosinophile Zellen

in mäßiger Zahl, und eine geringe Menge von multinukleären Leukocyten, also Elemente, welche — ich habe mit dem Namen „Myelocyten" diese Deutung schon vorweg genommen — auf das Knochenmark zurückzuführen sind.

In der Leber finden wir als wesentlichste Veränderung eigentümliche kernhaltige Zellen in den Blutkapillaren und zwar namentlich in der Peripherie der Acini, doch auch im Centrum, aber hier in geringerer Zahl. Es handelt sich nicht um eine so hochgradige und dichte Anhäufung von Zellen wie im Fall 1; nirgends ist eine Erweiterung der Blutkapillaren mit Sicherheit nachzuweisen, so daß wir uns also vorstellen dürfen, daß die Circulation innerhalb des Acinus kein besonderes Hindernis gefunden hat. Auch sind die Leberzellbalken in Peripherie und Centrum wesentlich normal. Pigment findet sich in ihnen nicht. Was nun die Zellen in den Kapillaren anlangt, so sind rote Blutkörperchen nur in sehr geringer Zahl vorhanden; von kernhaltigen Zellen können wir drei Formen unterscheiden. Weitaus die größte Zahl derselben sind durch ihre auffallend dunklen und und seltsam geformten Kerne ausgezeichnet; man würde dieselben auf den ersten Blick für Kerne multinukleärer Leukocyten halten, doch sind sie noch dunkler gefärbt, und zwar ganz gleichmäßig, während die Kerne der multinukleären Leukocyten fast immer noch Chromatinkörner unterscheiden lassen. Fast niemals sieht man zwei oder drei kleine Kerne, wie in jenen, sondern immer ist eine größere Zahl von kleinen, kernähnlichen Gebilden dicht in einer meist rundlichen, öfters auch gelappten Gruppe zusammengeballt, welche letztere etwa die Grösse der Leberzellkerne erreichen, aber häufig auch kleiner sind. Die Zahl derselben schwankt und mit derselben auch ihre Größe. Man sieht gelegentlich eine größere Kugel, von etwa 4 μ, und nicht neben derselben zwei kleine, von 1—1½ μ, dicht anliegend, so daß man nicht sicher erkennen kann, ob sie von der größeren getrennt oder mit ihr durch einen feinen Faden verbunden sind. Den Gegensatz hierzu bilden Gruppen von kleinen Kugeln, deren Zahl sicher 10 beträgt, wenigstens in einer Fokalebene, und beim Schrauben kommen namentlich am Rand der Gruppe noch andere zum Vorschein, während die Mitte zu dunkel ist, um Einzelheiten erkennen zu lassen. Die größten dieser Kugeln haben einen Durchmesser von 2 μ, andere von 1 μ. Ob diese von einander getrennt sind oder durch feine Fäden zusammenhängen, läßt sich bei ihrer dichten Lagerung nicht entscheiden. Manche dieser Gruppen, aber nicht viele, haben eine besonders regelmäßige Anordnung der Teilstücke. Es liegen manchmal die kleinen Kugeln von ziemlich gleicher Größe ganz dicht zusammen und nur an der Oberfläche treten die einzelnen Kugeln mit einem halbrunden Höcker hervor, so daß sie an Maulbeeren erinnern. Oder es sind die einzelnen Teilstücke durch helle Spältchen deutlich von einander getrennt und jedes an der Oberfläche halbkuglige Teilstück verschmälert sich nach innen zu; in dem Centrum scheinen sämtliche Teilstücke zusammenzuhängen. Es erinnert dies etwas an die Bilder der regelmäßigen Sporenbildung der Malariaplasmodien. Ferner muß ich noch

erwähnen, daß, wenn eine größere Kugel von einer geringeren Zahl kleinerer umgeben ist, die letzteren manchmal auffallend blaß gefärbt sind. Das Protoplasma, in welchem diese Kerne liegen, ist im ganzen spärlich, manchmal mit Eosin stark, manchmal wenig gefärbt. Zu diesen seltsam geformten Kernen sind wahrscheinlich noch zu stellen andere von einfacher, runder Form, etwas kleiner als die maulbeerförmigen, aber auch ebenso gleichmäßig intensiv blau. Manchmal sieht man an diesen einen oder selbst mehrere kleine halbrunde Buckel und auch selbst manchmal an der dem Auge zugewandten Fläche etwas heller blaue, schmale Streifen, welche kleine runde, ganz dunkle Felder abgrenzen, wahrscheinlich der Ausdruck der Furchen und Vorsprünge, die man an dem Rand sieht. Es scheinen Übergangsbilder zu der erst beschriebenen seltsamen Kernform zu sein.

Nur in geringer Zahl finden sich die beiden folgenden Zellformen vor: 1. große, mononukleäre Leukocyten von gewöhnlichem Aussehen, die denen in der Milz beschriebenen vollkommen gleichen; 2. eosinophile Zellen, und zwar nur mittelgroße, mit einfachem Kern und kleine, polynukleäre, während die großen bei der Milz beschriebenen Formen fehlen.

In den großen Gefäßen finden sich, besonders in der Vena portarum, der Wand derselben anliegend, hie und da die mononukleären Leukocyten, ebenso auch in der Arteria hepatica, sowie auch die kleinen Zellen mit dem gelappten Kern. Beide Gefäße enthalten viele rote Blutkörperchen. Die Vena hepatica ist meist leer. Die Glissonschen Scheiden sind normal oder enthalten in ihrem Gewebe die Zellen mit gelapptem Kern, mononukleäre, kleine Lymphocyten und eosinophile Zellen vereinzelt oder in kleinen Gruppen zu 3—5; manche von ihnen, namentlich die vereinzelten, sind stark in die Länge gezogen. Sie liegen vielfach in den Kapillaren der Glissonschen Scheiden; an manchen ist die Lagerung undeutlich. Keine Eisenreaktion.

Das Knochenmark vom Femur habe ich genau mit dem Mark der Rippen eines Neonatus verglichen, ohne einen Unterschied zu finden. Nur waren in der Nähe des Ossifikationsgrenze, sowie auch nach der Compacta die Maschenräume zum Teil mit Fasermark ausgefüllt, in welchem eosinophile Zellen, sowie auch polynukleäre ohne eosinophile Granulationen vorhanden sind. In dem zellreichen Mark aber finden sich Markzellen, kernhaltige rote Blutkörperchen und eosinophile Zellen in großer Zahl vor, und nur die eosinophilen Zellen weichen von dem Bild, welches der Neonatus darbietet, darin ab, daß sie zum Teil helle, große Kerne und auch mehrfache Kerne enthalten. Die Ossifikationsgrenze zeigt in mäßigem Grade Veränderungen, die wir bei Rachitis kennen. Keine Eisenreaktion.

Lymphdrüsen. Ihre Architektur ist auch nach van Gieson nicht sehr deutlich. Die Trabekel sind etwas spärlich. In den Follikeln finden sich Keimcentren, die sich von denen anderer Lymphdrüsen nicht unterscheiden. In einigen Drüsen fällt auf, daß im lymphadenoiden Gewebe neben den einkernigen Lymphocyten auch mehrkernige Leukocyten vorkommen, und zwar nicht etwa in Blutgefäßen, sondern mitten zwischen den

eigentlichen Lymphocyten. In solchen Drüsen kommen dann auch eosinophile Zellen vor, und zwar in den Marksträngen; auch große mononukleäre Leukocyten und Riesenzellen, denen des Knochenmarks ähnlich, mit sehr dunklem, gelapptem Kern. Auch in dem an die Lymphdrüsen angrenzenden Fettgewebe finden sich hie und da Lymphocyten, wie auch vereinzelte eosinophile Zellen.

Thymus. Die Läppchen zeigen die ersten Stadien der Atrophie. Die Septa zwischen ihnen sind breit und die peripheren Partien der Läppchen fast überall durch Fettzellen gebildet, welche gleichsam in das lymphadenoide Gewebe der Läppchen sich vordrängen, so daß deren Begrenzung sehr gezackt erscheint. Hassalsche Körper sind nur spärlich. Nur selten sieht man zwischen den Lymphocyten Leukocyten mit gelapptem Kern.

In der Schilddrüse fällt besonders auf, daß nur in wenigen Bläschen Colloid ist. Das Colloid ist blaß, färbt sich mit Hämalaun-Eosin rot, nach van Gieson braungelb. Die nicht colloidhaltigen Bläschen haben nur zum Teil ein Lumen mit einschichtigem Epithelbelag, zum größten Teil sind sie angefüllt mit Epithelzellen, die ziemlich locker liegen. Sehr häufig sind auch längliche Schläuche, deren Breite dem Durchmesser der Bläschen gleichkommt, die ebenfalls mit Epithelzellen angefüllt sind. Auf einigen Schnitten war ein Epithelkörperchen getroffen in Form eines runden Feldes von 1,25 mm Durchmesser. Seine hellen, durch rote Linie begrenzten Zellen zeigen keine Abnormität.

Zusammenfassung. Wir haben also:

1. in der Milz: Follikel mit Keimcentren, mit in ihre Peripherie einwandernden Pulpazellen; in der Pulpa normale Anordnung der venösen Kapillaren, so daß man bei der Vergrößerung der Milz annehmen muß, daß dieselben entweder verlängert oder neugebildet sind. Ferner Schwellung ihrer Endothelien und in denselben rote Blutkörperchen und Stücke von solchen, welche zum Teil die Eisenreaktion geben. In dem Pulpagewebe finden sich wenige Lymphocyten und multinukleäre Zellen, wie im Fall II, und eine nur mäßige Zahl von eosinophilen Zellen und viele rote Blutkörperchen.

2. In der Leber: in den Blutkapillaren viele multinukleäre Leukocyten und Zellen, deren Kerne in zahlreiche, 10, 20 und mehr Teilstücke zerfallen sind, uninukleäre große Zellen und eosinophile Zellen.

3. Normales Knochenmark.

4. In Lymphdrüsen neben den normalen Lymphdrüsen und Keimcentren, große uninukleäre Zellen, multinukleäre Leuko-

cyten, eosinophile Zellen und Riesenzellen vom Typus der Riesenzellen des Knochenmarks. Die Veränderungen der Lymphdrüsen erscheinen zu unbedeutend, um sie als den letzten Grund der Erkrankung anzuerkennen. Ihre abnormen Elemente weisen auf das Knochenmark hin; so die großen uninukleären Zellen, die multinukleären Zellen, die multinukleären Leukocyten, die eosinophilen Zellen und die Riesenzellen. Und auch von der Milz müssen wir sagen, daß, abgesehen von der Schwellung der Endothelien der venösen Kapillaren und der Aufnahme der roten Blutkörperchen durch dieselben, vorzugsweise Elemente sich vorfinden, welche wiederum auf das Knochenmark hindeuten. Es sind das also auch die großen uninukleären Zellen, die als Myelocyten in Anspruch genommen werden können, die multinukleären Leukocyten und die eosinophilen Zellen. Aber im Knochenmark finden wir im wesentlichen einen durchaus normalen Bau. Man könnte sich wohl die pathologischen Veränderungen der anderen Organe erklären durch die Annahme einer gesteigerten Thätigkeit des Knochenmarks, so wenig annehmbar eine solche Hypothese auf den ersten Blick erscheinen mag, so muß ich doch darauf hinweisen, daß die Elemente im Knochenmark, wenn sie auch den normalen entsprechen, doch außerordentlich dicht liegen, sie sind also immerhin der Zahl nach vermehrt.

Zum Schluß möchte ich den Herren Pr. Dr. Sahli, Pr. Dr. Müller und Pr. Dr. Stooß für die liebenswürdige Mitteilung der Krankengeschichten meinen Dank ausdrücken.

Literatur:

Banti: Splenomeagalie mit Lebercirrhose. Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. allg. Path. Bd. 24. 1898. S. 21—33.

Picou et Ramond: Splenomegalie primitive. Epithelioma primitif de la rate. Arch. de Méd. Exp. 1. Série. T. 8. 1896. S. 168—185.

Bovaird: Primary Splenomegaly-Endothelial Hyperplasia of the Spleen. Studies fr. the Dep. of Path. of the Col. of Phys. a Surg. Columb. Un. Vol. VII. 1899/1900.

Harris und Herzog: Über Splenektomie bei Splenomegalie primitive (Anaemia splenica). Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 29. Heft 5 u. 6. 1901. S. 567—585.

Hoffmann und Langerhans: Über den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers. Dieses Arch. Bd. 48. 1869.

Siebel: Über das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Dieses Arch. Bd. 104. 1886.

Werigo: Développement du Charbon chez le lapin. Annales de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 1.

Kupffer: Über die sogenannten Sternzellen der Säugetierleber. Arch. f. m. An. u. Entwicklungsg. Bd. 55.

Thomé: Die Kreisfasern der kapillaren Venen in der Milz. Anat. Anz. XIX. No. 11. 1901.

Weidenreich: Das Gefäßsystem der menschlichen Milz. (Aus d. Arch. f. m. An. u. Entwicklg.) Bd. 58. 1901.

V. Ebner: Köllikers Handbuch der Gewebelehre d. Menschen. Bd. III. 1. Hälfte. 1899.

Ehrlich: Die Anämie. Sp. Path. u. Ther. Bd. VIII. 1. Teil. 1. Heft. 1898.

Arnold: Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. Dieses Arch. Bd. 93. 1883.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V und VI.

Fig. 1. Milz des ersten Falls. Zeiß. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Man sieht 2 venöse Kapillaren, 1 oben gelegen, rund, eine zweite in in der Mitte gelegen, länglich. An letzterer ist nach links hin das Endothel zu sehen. Das übrige stellt Pulpagewebe dar, an welchem nach rechts hin die Verdickung des Reticulums hervortritt.

Fig. 2. Desgleichen. 3 venöse Kapillaren.

Fig. 3. Desgleichen. Venöse Kapillaren mit dunklen Endothelkernen und mit roten Blutkörperchen im Lumen.

Fig. 4. Leber des ersten Falls. 16fache Vergrößerung. Schwarz sind die Glissonschen Scheiden, blau die peripheren Partien der Acini, in welchen die Blutkapillaren erweitert und mit Zellen gefüllt sind, rötlich die Centra der Acini mit den roten Venae hepaticae.

Fig. 5. Leber des ersten Falls. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Die Blutkapillaren zum Teil außerordentlich stark erweitert, mit Zellen gefüllt. Zwischen denselben und namentlich nach links hin Leberzellen.

Fig. 6. Ebenfalls. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Aus dem Centrum des Acinus. Unter dem Endothel dunkle Linien und Punkte nach van Gieson dunkel rot gefärbt, in dem mittleren Leberzellbalken eine Lücke, einer Blutkapillare ähnlich, aber ohne Wand, von welcher noch feine Kanäle nach den Blutkapillaren hingehen.

Fig. 7. Aus dem Herd des Knochenmarks des ersten Falls. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Rechts eine Kapillare mit kernhaltigen Zellen gefüllt.

Fig. 8. Milz des zweiten Falls. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Nur wenige Lymphocyten; meist große Zellen, den Myelocyten ähnlich, und zahlreiche eosinophile Zellen.

Fig. 9. Milz des dritten Falls. Ölim. 2,0 mm. Comp. Oc. 6. Venöse Kapillaren im Quer- und Längsschnitt mit stark geschwollenen Endothelzellen, welche rote Blutkörperchen und Stücke von solchen enthalten. Rechts unten eine blutkörperchenhaltige Zelle.

Fig. 10. Kernhaltige Zellen aus der Leber des dritten Falls; auch die gleiche Vergrößerung,

---

V.

Über Meningo-Encephalitis beim Kaninchen.

(Aus dem Laboratorium der Universitäts-Kinderklinik zu Berlin.)

Von

Dr. Peter Misch, Volontärarzt.

Anfang Februar des Jahres 1902 erkrankten im Tierstall der Kinderklinik der Kgl. Charité[1]) zwei Kaninchen spontan und gleichzeitig unter den Erscheinungen der einseitigen Verdrehung des Kopfes und der Wirbelsäule, abnormer Einstellung der Augen (der sogen. Magendieschen Augenstellung) unkoordinierten Bewegungen, halbseitiger Parese und Zwangsbewegungen, indem die Tiere Rollbewegungen um ihre Längsachse ausführten, bis sie vor Erschöpfung liegen blieben oder durch ein Hindernis im Wege aufgehalten wurden.

Wegen dieser Zwangsbewegungen wurde bei den Tieren eine Erkrankung des Mittel- bezw. Kleinhirns vermutet und wegen der oben angemerkten Magendieschen Augenstellung an eine vorzugsweise Beteiligung der Crura cerebelli ad pontem bezw. ihrer Nachbarschaft gedacht.

Wegen des Interesses des Falles und der spärlichen Mitteilungen über spontane Erkrankungen des Nervensystems der Kaninchen soll hier über die Tiere berichtet werden.

Die Tiere unterstanden seit ihrer offenbaren Erkrankung einer genauen Beobachtung, worüber täglich Krankenjournal geführt wurde, bis sie nach ein- bezw. dreiwöchigem Verlauf

[1]) Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Rat Heubner für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat, auch an dieser Stelle meinen Dank zu sagen.

unter steter Zunahme der Erscheinungen und starker Abmagerung zu Tode kamen.

Es sei hier zunächst der Krankheitsverlauf zusammenfassend mitgeteilt.

Kaninchen I. Ein 9 Wochen altes, von einem gesunden Wurf stammendes, 1010 g schweres, männliches Albino-Kaninchen. Das Fell ist glanzlos und struppig; es besteht eine außerordentlich starke Magerkeit, so daß die Interkostalräume sich gleichsam leer anfühlen und in den Räumen zwischen den proc. spinosi der Wirbelsäule förmliche Gruben fühlbar sind; an den Vorderextremitäten ist fast gar kein Muskelfleisch mehr abzutasten.

Die Respiration ist auch in der Ruhe beschleunigt, 80—90 Atemzüge in der Minute; es besteht seröser Ausfluß aus der Nase; bei jeder Inspiration hört man ein feuchtes, schniefendes Geräusch; der Appetit liegt seit Tagen völlig darnieder; Erbrechen besteht nicht; die Faeces sind von normaler Konsistenz und Farbe.

Das Tier macht im ganzen einen schwerkranken Eindruck, es blickt ruhig vor sich hin; ist nicht munter und lebhaft wie die anderen Tiere.

Die Haltung in der Ruhe ist die üblich „kauernde“ eines gesunden Kaninchens, indem der Rumpf sich auf die im Kniegelenk flektierten Hinterfüße stützt. Die Vorderextremitäten liegen in dieser Stellung des Tieres gewöhnlich nicht nebeneinander, sondern stehen auffallend divergierend, indem der rechte Fuß weiter nach außen gehalten wird als der linke.

Werden die Vorderfüße angezogen, so bleibt auch dabei der rechte Fuß etwas zurück, indem der linke Fuß näher an den Rumpf gerückt wird.

Das Auffallendste ist aber die Haltung des Kopfes. Der Kopf wird schief nach rechts und unten gehalten, so zwar, daß die Schnauze in gleicher Höhe nach vorn, eine Wenigkeit nach links gehalten wird. Das rechte Ohr fegt schlaff den Boden; das linke Ohr liegt, gleichfalls schlaff, über dem rechten.

Der Drehung des Kopfes nach links wird starker Widerstand entgegengesetzt; man fühlt dabei die Wirbelsäule in starkem, nach links konvexem Bogen vorspringen. Wird der Kopf, was hin und wieder geschieht, spontan etwas gehoben, so behält er auch dabei die angegebene Deviation. Von den Augen läßt das rechte eine geringe Entzündung der Lidränder mit mäßiger Absonderung erkennen; es besteht eine mäßige Ptosis, so daß die Lidspalte nur halb geöffnet ist. Das Auge selbst steht nach vorn und unten (innen), so daß über dem oberen Kornealrand die Sklera sichtbar ist.

Das linke Auge ist im Gegensatz dazu normal offen; nicht entzündet; die Stellung des Auges ist hier nach hinten und etwas nach oben (außen).

Die linke Pupille reagiert auf Lichteinfall; rechts ist die Untersuchung wegen der Ptosis und starker Lichtempfindlichkeit nicht vorzunehmen. Wegen dieser Lichtempfindlichkeit war auch die ophthalmoskopische Unter-

suchung nicht möglich; von Atropin-Einträufelung wurde wegen des dekrepiden Zustandes des Tieres abgesehen.

Das Tier verharrt nun meist in der oben beschriebenen kauernden Stellung; bewegt es sich aber fort, dann hüpft es nicht wie ein gesundes Kaninchen von der Stelle, sondern macht mit den Vorderfüßen „wischartige“, fegeartige, schwimmartige Bewegungen; auch bei diesen Bewegungen tritt die rechte Extremität weniger in Aktion als die linke. Im übrigen bewegt sich das Tier bei diesen offenbar intendierten, willkürlichen Bewegungen nicht in gerader Richtung nach vorn, sondern in nach rechts konkavem, nach links konvexem Bogen weiter.

Deutlicher tritt die Parese der rechten Extremitäten, denn auch die hintere rechte Extremität wird weniger bewegt, noch zu Tage, wenn man das Tier an den Löffeln erfaßt und nach unten hängen läßt. Man sieht dann beide rechte Extremitäten, im Ellbogen- bezw. Kniegelenk schlaffer gebeugt, tiefer nach unten hängen als die linken, und werden die Extremitäten im Ellbogengelenk passiv gestreckt, so fallen sie rechts schlaffer zurück, als links; kneift man das Tier in die Füße, so werden die Extremitäten weniger schnell zurückgezogen als links.

Die Sensibilität erscheint übrigens, wie an den Extremitäten, so auch am Rumpf überall intakt; denn sticht oder kneift man das Tier, so macht es lebhafte Abwehrbewegungen.

Das ganze Krankheitsbild wird aber nun beherrscht von Zwangsbewegungen, die sofort eintreten, wenn man das Tier aus dem Gleichgewicht zu bringen versucht; gibt man ihm auch nur einen sanften Stoß nach rechts, oder hebt man eine der linken Extremitäten vom Boden, so wälzt sich das Tier 5—6mal und mehr um seine Längsachse nach rechts herum im Sinne des Uhrzeigers, um nach einigen Sekunden Pause von neuem mit diesen „Rollbewegungen“ zu beginnen. Manchmal treten am Schlusse der Rollbewegungen klonische Zuckungen derSchultern und Vorderextremitäten ein. Das Tier ist dann allemal von den Bewegungen sehr erschöpft; die Respiration danach außerordentlich beschleunigt. Die Temperatur des Kaninchens schwankte in den Tagen der Beobachtungen zwischen 39,5° und 41° C.[1])

Diese Erscheinungen nahmen sehr schnell an Ausdehnung zu, so zwar, daß die Rollbewegungen schon eintraten, wenn das Tier sich fortbewegen wollte. Schließlich wurde dem Tier jede Lageänderung durch die Zwangsbewegung unmöglich gemacht; dann traf man es häufig in seinem Käfig ganz auf der rechten Seite, ja fast auf dem Rücken liegen.

Die Gewichtsabnahme war beträchtlich; täglich sank das Gewicht um 40 g. Schließlich traten allgemein-klonische Zuckungen und Singultus auf. Der Kot, der jetzt häufig während der Zwangsbewegungen abging, wurde

[1]) Die gewöhnliche Körpertemperatur eines gesunden Kaninchens beträgt 39,1—39,2 C. Vgl. Zürn, Krankheiten der Kaninchen. Leipzig 1894. S. 120.

hellgelb, dünn, wässerig; die Respiration sank auf 30 Atemzüge in der Minute.

So wurde das Tier nach 3tägiger Beobachtung und etwa 8 Tage nach dem Auftreten der auffälligeren Krankheitserscheinungen während der Agone mittelst Chloroform-Inhalation getötet.

Die unmittelbar an die Tötung angeschlossene Sektion ergab nichts Abnormes an den inneren Organen. Dagegen entleerte sich bei Eröffnung der Schädeldecke über dem Kleinhirn, und zwar speziell bei Entfernung der rechten Hinterhauptschuppe, eine rotbräunliche Flüssigkeit, ungefähr 2 ccm, die offenbar nicht reines Blut darstellt.

Das Gehirn ist in seiner Form und Struktur gut erhalten; seine Oberfläche ist feucht und glänzend bis auf einzelne Stellen, an denen die Pia fehlt, ohne daß hier übrigens irgendwelche auffälligen Veränderungen an der Hirnoberfläche bemerkbar sind. Sonst ist die Gefäßzeichnung der hyperämischen Pia überall ganz besonders schön und deutlich, und wirkt umsomehr, als am Rückenmark die Dura vielfach bei der Präparation haften blieb, die dann, besonders nach Fixierung in Formalin und Härtung in Alkohol, in regelloser Anordnung fleckweise verdickt bis auf das Zwei- und Dreifache ihres Durchmessers, grauweißlich gefärbt, glanzlos und trübe sich zeigte.

Auf mikroskopischen Querschnitten sieht man nun, daß die Dura in ihrem Durchmesser in großen Breiten schwankt, daß einzelne Stellen die 6—8fache Ausdehnung anderer zeigen. An den breitesten Stellen sieht man ein straffes, wenig kernhaltiges Bindegewebe, das sich normaler Dura gegenüber aber immer noch durch die Zahl der Kerne auszeichnet. Es kommen dann Stellen, wo die Verbreiterung weniger ausgedehnt ist und wo man feinen, zarten, welligen Fasern mit reichlicher Kernanhäufung begegnet; an einzelnen Stellen ist eine „randständige“, kleinzellige Infiltration bemerkbar, in deren Umgebung die Kernwucherung besonders ausgedehnt ist. An einzelnen Partien begegnet man einer langgestreckten mehrfachen Reihe von Leukocyten; und besonders stark ist die kleinzellige Infiltration an der Dura des Halsmarks ausgesprochen, wo sie ganz die Form eines mikroskopischen Abscesses hat.

Das Gehirn zeigte sich, wie schon hervorgehoben, bis auf geringe, bei der Präparation entstandene Substanzverluste wohlerhalten. Am gehärteten Gehirn erscheint das rechte Crus cerebelli ad pontem etwas schwächer als links entwickelt, schmäler, flacher, gleichsam eingesunken; und diese geringere Ausbildung zeigt sich auch an der rechten Ponshälfte, am rechten Corpus trapezoid., bis zu den Pyramidensträngen, die rechts planer und flacher als links erscheinen.

Leider ist nun dieses das ganze Stammhirn fassende Gehirnstück, das für die Paraffineinbettung bereits in Alkohol lag, durch ein unerklärliches Versehen verloren gegangen, sodaß nicht entschieden werden kann, ob diese rechtsseitige Hypoplasie organischen Ursprungs war, oder ob nur durch die Lagerung bei der Aufbewahrung die rechte Nachhirnhälfte plattgedrückt war.

Was für die Untersuchung noch übrig bleibt, Großhirn und Rückenmark, läßt nur geringe Störungen erkennen.

Vereinzelt ist die Pia mater des Großhirns etwas verdickt, stellenweise infiltriert, und hie und da ist auch die Adventitia der Gefäße mit Leukocyten besetzt. Alles dies hält sich aber in mäßigen Grenzen; man muß die Veränderungen suchen, die sich einem bei dem weiter unten zu besprechenden zweiten Tiere förmlich entgegendrängen.

Auf Schnitten durch das Stirnhirn und Scheitelhirn sieht man an einzelnen Stellen der Rinde hier und da kleine Infiltrationen, ohne daß gerade an diesen Stellen die Pia besonderst stark entzündlich afficiert wäre. Am auffälligsten ist aber die randständige Infiltration der Seitenventrikel, der man an Schnitten in jeder Höhe begegnet, und die in der Mitte des Ventrikels, in der Richtung zur Rinde hin, sich zu einem größeren, aber immer noch mikroskopisch kleinen Herde verdickt, dabei ist dieser Teil der Ventrikelwand förmlich vorgebuchtet. An dieser Stelle ist dann auch die an den Ventrikel stoßende Schicht des Ammonshorns etwas infiltriert. Einer noch weit stärkeren Ansammlung von Rundzellen begegnet man beiderseits am Vorderhorn des Seitenventrikels, die sich dann zur Rinde zu allmählich verliert.

Auch am Rückenmark ist die beschriebene Entzündung der Hirnhäute und die Infiltration der Gefäßwände zu konstatieren; myelitischen Prozessen selbst begegnet man nicht; nur die schlechte Darstellbarkeit der Nisslschen Körperchen der Ganglienzellen deutet hier auf die schwere Störung, die das Organ betroffen. Dabei sind auffällige Unterschiede zwischen Vorder- und Hinterhorn nicht zu bemerken.

Kaninchen II.

Bei dem zweiten Kaninchen war die Erkrankung noch nicht soweit vorgeschritten, als es in unsere Beobachtung kam.

Es ist gleichfalls ein männliches Albinokaninchen, 9 Wochen alt, 1180 g schwer. Das Tier ist sehr munter; guckt aus dem Korb neugierig heraus; hüpft munter im Laboratorium umher; sitzt keinen Augenblick auf einem Fleck und frißt mit Behagen das Futter, das man ihm reicht, aus der Hand.

Das einzig Auffallende ist die Haltung des Kopfes, der ganz nach links herübersteht, und der Halswirbelsäule, die einen nach rechts konvexen Bogen macht; der Bewegung rechts wird Widerstand entgegengesetzt; das Tier empfindet dabei offenbar lebhafte Schmerzen. Das linke Ohr schleift schlaff den Boden, das rechte, das steif gehalten wird, steht ersichtlich nur durch die veränderte Kopfhaltung über dem linken Ohr.

Das linke Auge zeigt eine leichte Blepharitis; die Lidspalte ist nur halb geöffnet; die Stellung der Augen ist auch bei diesem Tier auf beiden Seiten verschieden; während das linke Auge nach vorn unten (innen) steht, so daß die weiße Sklera über dem oberen Kornealrand sichtbar ist, steht

das rechte Auge andeutungsweise nach oben. Die Pupillen reagieren beiderseits auf Lichteinfall; die linke Pupille erscheint bedeutend lichtempfindlicher, als die rechte.

Die ophthalmoskopische Untersuchung zeigt am rechten Auge die Choriodealgefäße stark injiciert am unteren Rand; Stauungserscheinungen sind an der Papille nicht erkennbar.

Links ist die Papille infolge des Blepharospasmus nicht zur Wahrnehmung zu bringen.

Am 2. Beobachtungstage fällt das Tier von dem 1 m hohen Untersuchungstisch auf den Boden, ohne daß es sich dabei irgendwie verletzt und ohne daß irgend welche Folgen zunächst aufgetreten wären.[1])

Wenn man das Tier an den Ohren erfaßt oder an einer Hautfalte im Nacken hochhebt, sieht man die linken Extremitäten, im Ellbogengelenk schlaffer gebeugt, tiefer herabhängen als rechts; die Zehen der linken Hinterpfote werden gespreizt gehalten, während die der rechten normalerweise aneinander geschlossen sind. So hält sich der Zustand unverändert 8 Tage. Rollbewegungen wie bei Kaninchen I oder irgendwelche anderen Zwangsbewegungen treten weder spontan auf, noch sind sie irgendwie auszulösen; die Sensibilität zeigt sich überall intakt; auch an der linken Extremität ist die Reaktion lebhaft. Der Geruchssinn ist erhalten; gegen Alkohol und Äther folgen lebhafte Abwehrbewegungen. Respirations- und Digestionsapparat zeigen nichts auffälliges; das Tier nimmt an Gewicht zu; nur die Temperatur ist andauernd erhöht und schwankt zwischen 39,5° und 40°.

Nach acht Tagen zeigt sich zum erstenmal eine Veränderung im Wesen des Tieres. Es hat seine Munterkeit verloren; ist schreckhaft geworden; duckt sich beim Greifen; sitzt auffallend ruhig beim Wiegen und hüpft nicht mehr so munter wie bisher auf dem Boden umher.

Die Temperatur ist noch um einiges gestiegen (40,4° C.) und das Hochheben an den Ohren scheint jetzt Schmerzen zu machen; wenigstens werden mit den Extremitäten, besonders mit der rechten Hinterpfote, sehr energische „strampelnde" Abwehrbewegungen gemacht. Nach weiteren vier Tagen (24. II.) lassen sich zum erstenmal Rollbewegungen um die Längsachse des Tieres nach links auslösen, indem man die rechten Extremitäten des Tieres vom Boden hebt; diese Zwangsbewegungen nehmen in der Folge zu, wie auch die Kopfhaltung nach links noch starrer wird.

Merkwürdiger Weise aber geht diese Verschlimmerung in wenigen Tagen allmählich wieder zurück; ja es tritt eine so bedeutende Besserung ein, daß am 1. III. der Kopf bereits so gerade gehalten wird, daß auch das linke Auge ohne weiteres zu übersehen ist; dabei zeigt sich, daß das Auge auch nicht mehr wie bisher nach unten innen, sondern wie das rechte Auge auch nach hinten[2]) steht. Das linke Auge secerniert stark; die Lidränder

[1]) Wir notieren dies hier wegen der event. Beziehung des Trauma zu der Ausbildung des Abscesses, der sich bei der Hirnsektion fand.

[2]) Für die Anwendung der Ausdrücke „vorn", „hinten" etc. wurde die

sind verklebt, Rollbewegungen sind auf keine Weise mehr auszulösen. Die Bewegung mit den linken Extremitäten ist nach wie vor beschränkt; besonders die Hinterpfote wird ungeschickt und weit nach außen aufgesetzt, so daß das Tier mit ihr des öfteren „ausrutscht". Die Besserung in der Kopfstellung macht aber weitere Fortschritte, so daß der Kopf nunmehr vollständig gerade und nach vorn gehalten wird. Während dieser ganzen Zeit der scheinbaren Besserung aber war die Temperatur konstant über 40° C., und das Tier hatte im Gegensatz zu früher an Gewicht abgenommen (1260 g am 1. III. gegen 1330 g am 26. II.).

Als weiteres Zeichen, daß die Besserung nur eine trügerische war, kam hinzu, daß das Fell anfing „struppig" zu werden, und nicht mehr so glänzend wie bisher aussah, und in der Tat zeigten sich 1½ Tage später von neuem Zwangsbewegungen, nun aber nicht mehr nach links wie bisher, sondern nach rechts; man braucht das Tier jetzt nur am Rücken zu erheben, um sofort die Rollbewegungen bis zur Erschöpfung des Tieres auftreten zu sehen. Von nun an verläuft die Krankheit ganz akut.

Der Kopf wird allmählich immer mehr nach rechts hinüber gebracht, sodaß das rechte Ohr am Boden schleift und das rechte Auge auf den Boden sieht; die Augen, die jetzt beide secernieren, und die einige Tage nichts auffälliges geboten hatten, zeigten nun wieder die Magendiesche Augenstellung, so zwar, daß das linke Auge jetzt nach hinten außen, das rechte nach vorn unten steht, sodaß nur ein kleiner Teil der Iris sichtbar ist. Die Zwangsbewegungen häufen sich jetzt; zuletzt war ein Messen im After nicht mehr möglich, weil die Rollbewegungen sofort auftraten; wie sich das Tier auch nicht mehr bücken konnte, um das Futter aufzunehmen, ohne sein Gleichgewicht zu verlieren. So wurde es eine Woche nach den ersten Zwangsbewegungen nach rechts mittelst Äther-Inhalationen nach etwa 5 wöchiger Krankheitsdauer getötet.

Auch hier wurde die Sektion unmittelbar an die Tötung des Tieres angeschlossen.

Auffällige Befunde an den inneren Organen wurden nicht erhoben; dagegen zeigten sich bedeutende Veränderungen an den nervösen Centralorganen.

Das ganze Gehirn ist auffallend weich und sieht ödematös durchtränkt aus und unansehnlich, da die harte Hirnhaut zum Teil auf der Hirnoberfläche haften blieb, und so die schöne Zeichnung der Pia bis auf wenige Stellen fehlt.

Die Dura, auch die des Rückenmarks, und auch in dessen untersten Partien, ist in ganzer Ausdehnung an regellos verteilten Stellen grau, trübe, opak, glanzlos und verdickt. Die linke Hemisphäre erscheint, besonders der linke Scheitellappen, bei der Betrachtung von oben schmäler als rechts,

stehende Stellung des Kaninchens zu grunde gelegt; sie bezeichnen also dieselben Richtungen wie in der menschlichen Anatomie. Cf. W. Krause, Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1884.

wie zusammengequetscht, und bei der Betrachtung von der Basis aus breiter als rechts, wie plattgedrückt. Auch die Brücke und Medulla oblongata ist so verschoben; sie ist nach links oben gedrängt, so daß sie fast ganz unter dem linken Schläfenlappen liegt und die Crura cerebelli ad pontem ohne weiteres gar nicht zu sehen sind.

Am stärksten aber ist das Kleinhirn ergriffen; das ganze Kleinhirn ist nach rechts hinübergedrängt.

Die rechte Flocke und ein Teil des rechten Lobus inf. ant. ist zu einem dünnflüssigen, fadenziehenden, weißen, molkigen Brei zerschmolzen, der bei Entfernung der Knochendecke über dem rechten Kleinhirn, die Fossa mastoidea des Schläfenbeins vollständig ausfüllend, sich zeigte, und mikroskopisch zahlreiche Leukocyten und Detritus erwies. Am linken Kleinhirn ist die Dura zwischen dem Lobus sup. ant. und der Flocke besonders stark verdickt und gewuchert und mit der Oberfläche der Umgebung so innige Verwachsungen eingegangen, daß die Flockengegend einen erbsengroßen höckrigen Tumor ausmacht. Nach Härtung in Formalin erscheint die Oberfläche des Lobus sup. ant., besonders in seinem unteren Teil und der Gegend der Flocke, wie ausgenagt; an Stelle des Lobus inf. ant. findet sich eine kraterförmige Vertiefung; der Grund dieser Vertiefung ist weiß gefärbt und hebt sich dadurch von seiner Umgebung ab.

Auf einem Frontalschnitt in der Höhe der Mitte des Wurms sieht man, unmittelbar an den linken Rand der linken Hemisphäre angrenzend, in ihrer halben Höhe, einen kleinerbsengroßen, kreisrunden, auch durch seine weiße Färbung sich von der Umgebung abhebenden und in der Peripherie durch eine schmale Zone dunkleren Gewebes scharf umschriebenen Herd; unter diesem sind noch zwei weitere bedeutend kleinere Herde sichtbar, deren unteres Ende an die kraterförmige Vertiefung des Lobus ant. inf. angrenzt. Die Brücke und die Medulla oblongata erscheint stark nach rechts gedrängt; die Herde selbst erstrecken sich, sich verjüngend, bis tief in die Medulla oblongata, deren letztes Viertel erst frei erscheint, während proximalwärts der Herd sich auf Frontalschnitten bis über die Mitte der Brücke verfolgen läßt.

Auf Schnitten in dieser Höhe sieht man den Herd, der nun allmählich kleiner geworden ist, in der unteren Hälfte der linken Kleinhirn-Hemisphäre sitzen und so lokalisiert, daß er das linke Crus cerebelli ad pontem stark komprimiert und den unteren Teil des Wurms nach rechts hinüberdrängt.

Die histologische Untersuchung dieser Querschnitte erweist nun den Herd als einen Abscess, der prall mit Eiterzellen gefüllt ist.

Bei mikroskopischen Frontalschnitten durch die Mitte des Wurms, in welcher Höhe die Eiterung die größte Ausdehnung darbietet, sieht man unter und seitlich von dem großen Herde noch 3 weitere kleine; alle sind sie durch eine Membran abgekapselt, die bei van Gieson-Färbung leuchtend rot erscheint und aus einer concentrischen Schicht feiner, netzartig verbundener, zellreicher Fasern besteht, die am derbsten sich an der Innenwand der Membran zeigen. Die ganze Bindegewebsmembran ist von Rundzellen reich infiltriert.

Man sieht des weiteren die linke Medulla oblongata auf ein Drittel ihrer Ausdehnung zusammengedrängt; am stärksten ist von dem Druck der untere Kleinhirnstiel bedrängt; aber auch die laterale Wurzel des Acusticus ist stark betroffen; der Kern des Acusticus ist mit dem Kern des Hypoglossus fast zusammengerückt.

Im übrigen ergibt die histologische Untersuchung folgendes:

Was zunächst die Dura mater betrifft, so sieht man auch hier wieder wie bei Kaninchen I auf Querschnitten den Durchmesser vielfach und in demselben Präparat wechseln; neben normal breiten, finden sich um das 3—4fache verbreiterte Stellen; zum Teil sind dann diese Partien wie gequollen, zum Teil auch sieht man feine, zarte, wellige, frische Fasern mit reichlichen Kernen; zum Teil begegnet man, und so besonders über der Medulla oblongata, einem straffen, kernarmen Gewebe. Am stärksten ist die Dura in der Absceß-Umgebung verändert. Hier ist die äußerste Schicht fest und derb und verdickt und allein schon so breit wie bei einem gesunden Kaninchen; daran schließen sich dann nach innen mehrere Lagen zarter, welliger Fasern an, so daß die ganze Dura die 6—8fache Ausdehnung einer normalen hat; die ganze Partie zeigt einem ungeheuren Reichtum von meist längsgestellten Kernen.

Die Pia mater ist gleichfalls fast durchweg entzündet; statt der zarten und feinen Membran, die beim normalen Kaninchen das Gehirn deckt, sieht man dritte Gebilde, die, reich mit Leukocyten besetzt, in Form derber Stränge die Hirnrinde begrenzen. Vielfach ist die Pia von der Umgebung in weiten Grenzen abgehoben; zum Teil ist die Entzündung einseitig stärker ausgesprochen; so sieht man auf Schnitten durch den Scheitellappen die Pia, besonders auf der linken Seite des Scheitellappens, stärker entzündlich affiziert, als rechts und in der Höhe des III. Ventrikels sieht man links statt der Pia eine längs der Hirnrinde in mehreren Lagen sich erstreckende Infiltration, die ganz das Ansehen eines mikroskopischen Abscesses hat. Im übrigen ist die zellige Exsudation nicht gleichmäßig ausgebildet, sondern bald sehr stark, bald nur gering. So ist auffälligerweise die Brückenpia, und nicht nur absceßfreie Partien, sondern auch die dem Eiterherd benachbarten Stellen, relativ wenig ergriffen.

In bedeutendem Grade ist dagegen die Pia des Kleinhirns beteiligt. Hier sieht man sie in derben, dicken, mit Leukocyten überreich besetzten Strängen zwischen den Windungen des Kleinhirns hindurchziehen; teilweise um das Zehnfache verbreitert, und auch an den normalsten Stellen noch stärker wie menschliche Pia mater.

Der Plexus choriodes, sowie alle venösen Gefäße sind prall mit Blut gefüllt; die Wandungen der Gefäße reichlich mit Leukocyten besetzt.[1])

Was das Gehirn selbst betrifft, so begegnet man auch hier den Infiltrationen der Gefäßwände. Betrachten wir zunächst das Großhirn.

[1]) Die pralle Füllung der Gefäße ist wohl auf die Art des Todes zu schieben; da sie auch ebenso getötete normale Kaninchen zeigten.

Bei der makroskopischen Betrachtung war schon die Kompression der linken Hemisphäre hervorgehoben, im mikroskopischen Bilde erkennt man, daß die Verschmälerung alle Schichten des Gehirns gleichmäßig betrifft; sowohl erscheint die Rinde links schmäler als rechts, als auch das Mark ist so komprimiert, daß der linke Ventrikel ein bedeutend schmäleres Lumen als rechts aufweist.

Der Aufbau der Hirnrinde erscheint nicht gestört; im Gegenteil sind ihre einzelnen Schichten sehr deutlich zu erkennen. Nur hier und da begegnet man in der Rinde Ansammlungen von Leukocyten, besonders da, wo die stark infiltrierten Piagefäße sich in die Hirnrinde einsenken. So findet sich eine stärkere Infiltration im Scheitelhirn, auf Frontalschnitten durch den III. Ventrikel.

Aber auch unabhängig von der direkten Nachbarschaft der Gefäße sieht man diese kleinzellige Infiltration; so ist sie besonders stark am Vorderhorn beider Seitenventrikel ausgesprochen; vielleicht linksseitig stärker, und sich bis über die Hälfte der Entfernung des Vorderhorns bis zur Gehirnrinde erstreckend. Des weiteren sieht man aber auch an den Ventrikeln die ganze Wand mit Leukocyten besetzt; das ist besonders schön und deutlich an Schnitten, die mit Thionin gefärbt waren, und die nun mit der Zeit fast ganz ausgeblaßt sind; hier sieht man um die Seiten der Ventrikel einen richtigen Saum von Rundzellen, die sich durch ihre Gestalt und ihre dunklere Färbung scharf von dem Ependym der Ventrikel abheben.

Aber auch die nervösen Elemente selbst sind schwer geschädigt; fast durchweg sind die Ganglienzellen schlecht zu färben, ihr Kern nicht zu differenzieren; meist haben sie ihre charakteristische Gestalt, ihre Ausläufer verloren; die Nisslschen Körperchen sind fast durchweg schlecht, nur äußerst unvollkommen darzustellen.

Stärker noch als das Großhirn ist das Mittelhirn von dem entzündlichen Proceß ergriffen; die größere Nähe des Absceßes macht sich hier schon bemerkbar, dergestalt, daß das ganze Gehirn gleichsam von einem Saum von Leukocyten umgeben ist; auch sind hier mehr Gefäße wie im Großhirn zu finden, deren Wände stark infiltriert sind. Neben den nun schon zur Genüge beschriebenen Veränderungen ist hier besonders die durch die im Anfang erwähnte Kompression zu stande gekommene Verschiebung und Störung der einzelnen Nervenkerne zu nennen.

Es war bereits erwähnt, daß die linke Medulla nur halb so breit wie rechts erscheint; auch von der Kompression der unteren Kleinhirnstiele, der linken Acusticus- und Hypoglossus-Wurzel war bereits die Rede.

Hier sei nun noch besonders ein Frontalschnitt durch die Medulla oblongata in der Höhe der hinteren Spitze des IV. Ventrikels erwähnt; auf ihm sieht man, wie der linke Vaguskern bedeutend tiefer als der rechte liegt; in der Diagonale zu ihm und noch relativ tiefer liegt der linke Hypoglossuskern zum rechten.

Was die Nervenkerne selbst betrifft, so sind sie alle schlecht färbbar an den Thioninpräparaten sieht man die Störung recht eigentlich, die Zellen

erscheinen alle nur stückweise, zur Hälfte, zu einem Drittel und noch weniger gefärbt. Am stärksten aber ist der Vaguskern der linken Seite betroffen; die ganze Zellgruppe sieht wie plattgedrückt, auf einen schmalen Bezirk zusammengedrückt aus; die Zellen selbst sind schmal; ihr Kern ist verwaschen, vielfach fehlt er ganz, und neben atrophischen Zellen sieht man nur schollige Massen.

Noch stärkere Veränderungen finden wir im Aufbau des Kleinhirns.

Zwar ist im allgemeinen hier Rinde und Mark wohl zu unterscheiden und sind an ihnen keine auffälligen Anomalien, Verschmälerungen oder dergleichen zu konstatieren; auch sind die Zellen der Rinde, wenn auch vielfach in ihrer Ernährung gestört, deutlich in ihren morphologischen Verschiedenheiten zu erkennen; aber in der Nähe des Abscesses ist die Markschicht der Windungen so stark infiltriert, daß der Übergang zwischen Körnerschicht und Mark ganz verwaschen ist. Hier erscheint auch teilweise die Körnerschicht so gewuchert, daß das Mark zwischen der Körnerschicht verschwindet, was besonders auf v. Gieson-Präparaten deutlich wird, wo teilweise das Mark nur als schmaler gelber Streifen durch die braune Körnerschicht hindurchzieht.

Am meisten gestört sind die Purkinjeschen Zellen.

Während beim normalen Kaninchen-Kleinhirn die Piazellen als ein kontinuierlicher Saum die Körnerschicht umgeben, sind sie hier nur in Abständen zu erkennen, zum Teil ganz ausgefallen. Im Gegensatz zu den durchgehends gut gefärbten Körnerzellen sieht man bei ihnen nur zum Teil schöne Zellen mit blaßem Kern und scharf begrenztem Kernkörperchen; zum größten Teil ist der Kern nicht unterscheidbar; die Zelle bildet eine homogene, helle Masse; nur selten sieht man die schöne Birnform der Purkinjeschen Zellen; vielfach hat die Zelle Spindelform angenommen; häufig ist sie rund und hat ihre Ausläufer verloren. Solche groben Veränderungen sind besonders in der Nähe des Abscesses zu finden, da, wo, wie oben erwähnt, auch Körner- und Markschicht verwaschen ist. Auf der dem Abscess entgegengesetzten Seite deutet nur der Untergang der Kerne in den Zellen auf die schweren Störungen, die das Gehirn betroffen. Dieser Unterschied zwischen Absceßnähe und Absceßferne ist so auffallend, daß man auch ohne makroskopische Orientierung unter dem Mikroskop sagen kann, welche Seite des Kleinhirns man vor sich hat; es kommt dazu allerdings, daß die dem Absceß fernerliegenden Teile die Farbe viel intensiver angenommen haben, als die anderen; dies wird besonders deutlich an Thioninpräparaten.

Vom Rückenmark ist wenig zu sagen.

Teilweise haftet den Schnitten noch die Dura an; dann sieht man das derbe, entzündete Gewebe, wie es oben beschrieben ist; vereinzelt findet man die Pia mit Leukocyten besetzt, und zwar ohne Unterschied, an den distalen Stellen des Rückenmarks, ebenso wie am Cervicalmark. Nur erscheinen die Ganglienzellen des Cervicalmarks schwerer gestört, wie die des Lendenmarks; im ganzen Rückenmark sind sie schlechter zu färben wie

beim Kaninchen I, aber in den oberen Teilen des Rückenmarks sind die Nisslschen Körperchen noch schlechter darzustellen, erscheinen noch stärker „ausgefallen“, wie im Brust- und Lendenmark. Unterschiede zwischen Vorder- und Hinterhorn sind dabei nicht zu konstatieren.

Die Weigert-Palsche Färbung der Markscheiden ließ keine Degenerationen der Nervenbahnen erkennen, wie dies bei der relativ kurzen Dauer des Krankheitsprozesses von vornherein zu erwarten war.

Lassen sich nun die bei Lebzeiten der Tiere beobachteten Erscheinungen durch den bezw. Befund erklären?

Betrachten wir zunächst Kaninchen II.

Wir fanden einen bezw. mehrere Abscesse im linken Kleinhirn und eine offenbar frische Eiterung in der rechten Kleinhirnhemisphäre; daß letztere jüngeren Datums ist, darauf deutet wohl ihre Kleinheit, die dünnflüssige Konsistenz des Eiters und das Fehlen jeder Abkapselung.

Können wir also die Erscheinungen auf den zuerst wohl nur als allein vorhanden anzunehmenden linksseitigen Kleinhirnherd beziehen?

Daß Affektionen des Kleinhirns, die den Kleinhirnschenkel in Mitleidenschaft ziehen, Zwangsbewegungen, Rollung um die Längsachse des Tieres mit abnorm fixierter Kopfhaltung bewirken, ist eine in der noch dunklen Physiologie des Kleinhirns feststehende Tatsache[1]). Anders schon ist es mit der Richtung, in der die Zwangsbewegungen erfolgen. Hier stehen sich die Ansichten diametral gegenüber[2]); nach den einen sollen die Rollbewegungen von der gesunden nach der kranken Seite erfolgen, nach den anderen in umgekehrter Richtung. Nach den neuesten Untersuchungen von Luciani[3]) scheint dieser Widerspruch allerdings gelöst, indem die Richtung der Rollbewegung nur von der Ausdehnung der Affektion abhängen und die Rotation nach der gesunden Seite erfolgen soll, wenn das ganze Schenkelbündel zerstört ist; während die Rotation bei nur teilweiser Erkrankung der Kleinhirnschenkel nach der kranken Seite erfolgt. So bleiben die ursprünglichen Untersuchungen Magendies[4]) doch zu Recht

[1]) Oppenheim, Geschwülste des Gehirns. Wien 1897, S. 146.

[2]) Cf. Longet, Traité de Physiologie t. III. p. 374—378. Paris 1873.

[3]) Luigi Luciani, Das Kleinhirn. Leipzig 1893, p. 156.

[4]) Magendie: Journal de physiol. expérimentale. 1824, t. IV. Mémoire sur les functions de quelques parties du système nerveux.

bestehen, und wir können mit gutem Grunde die zunächst nach der linken Seite hin auftretenden Zwangsbewegungen auf den linken Herd beziehen. Auf einen linksseitigen Herd deutete aber auch zu Lebzeiten des Tieres schon die Stellung der Augen. Nach Magendie[1]) erzeugt einseitige Verletzung eines mittleren Kleinhirnschenkels eine eigentümliche Abweichung in der Stellung beider Augen, und zwar steht auf der verletzten Seite das Auge nach vorn und unten, während es auf der anderen Seite nach hinten und oben fixiert wird. Wie erinnerlich sein wird, entspricht auch diese Magendiesche Augenstellung bei unserem Tier der linksseitigen Lokalisation des Herdes.

Befremdlich erscheint allerdings auf den ersten Blick die Linksseitigkeit der Parese. Daß zunächst überhaupt eine Körperlähmung bei Kleinhirnerkrankungen auftritt, ist durch zahlreiche Beobachtungen sichergestellt[2]); des weiteren aber ist ebenso oft eine mit dem Sitze der Hirnaffektion alternierende wie eine korrespondierende Hemiparese beobachtet worden[3]), die teilweise als durch Kompression der Pyramidenbahn in ihrem Verlauf durch Pons und Oblongata bedingt aufgefaßt wird[4]); die Erklärung der gleichzeitigen Hemiparese wird aber noch einfacher, wenn man bedenkt, daß Luciani dem Kleinhirn „auch einen Einfluß auf die Kraftleistung der homolateralen Körperseite" zuschreibt.

Soweit wären die Erscheinungen alle durch den linksseitigen Herd erklärbar.

Nun gingen aber alle Symptome auf kurze Zeit zurück, um dann von neuem, nur auf der entgegengesetzten Körperseite, zu Tage zu treten. Vielleicht können wir diesen Wechsel auf eine Ausdehnung des Prozesses, auf ein Ergriffenwerden des ganzen linken Schenkelbündels beziehen, wie das ja oben auseinandergesetzt ist; aber unklar bliebe dann immer der Wechsel auch in der Magendieschen Augenstellung, der doch eine Beteiligung des rechten Crus cerebelli ad pontem wahrscheinlich macht; unklar bliebe vor allem das Zwischenstadium, in welchem

[1]) l. c. pag. 399.
[2]) Oppenheim l. c.
[3]) Oppenheim, ibidem.
[4]) Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Berlin 1898. S. 722.

alle Erscheinungen scheinbar zurückgegangen waren. Mag auch die Ausbreitung der Entzündung im linken Kleinhirn seine Folgen gehabt haben, so glauben wir doch den Wechsel der Symptome auf die eben frisch entstandene Eiterung in der rechten Flocke und Umgebung beziehen zu dürfen; wir können uns dabei vielleicht vorstellen, daß die neue rechtsseitige Entzündung zunächst die Wirkungen des linksseitigen Herdes paralysierte und dadurch die scheinbare Besserung bewirkte, bis die akute Progression der Eiterung die Intensität ihrer Herdsymptome überwiegen liess.

Eins möchten wir hier noch bemerken. Bei den Nothnagelschen experimentellen Untersuchungen über die Funktionen des Gehirns[2]) halten die Tiere nach einseitiger Verletzung des Kleinhirns den Kopf nach der entgegengesetzten Seite u. s. w.; damit würde dann unsere Deutung der Befunde in der Tat in Widerspruch stehen; indes betont Nothnagel ausdrücklich, daß er absichtlich nie die Operationsstiche bis in die Kleinhirnschenkel geführt hat.

Was aber Kaninchen I betrifft, so können wir vielleicht das meningitische Exsudat in Relation zu den beobachteten Erscheinungen setzen. Bei der Sektion schien es ja, als wäre dasselbe ganz direkt über dem rechten Kleinhirn lokalisiert; und so selten man auch in der menschlichen Pathologie einer so vollständigen Beschränkung einer Exsudatanhäufung begegnen dürfte, so ist sie doch gerade beim Tiere in ähnlicher Weise beobachtet worden[3]). Wenn wir annehmen, daß dieses Exsudat einen Druck besonders auf das rechte Kleinhirn ausübte und seine Wirkungen auch auf den rechten Kleinhirnschenkel erstreckte, haben wir ja die beste Erklärung für alle Erscheinungen. Sonst müßten wir uns damit genügen lassen, daß ja nicht selten in der Tier- und Menschenpathologie, wenn auch während des Lebens für Herderkrankungen ganz charakteristische Symptome gegeben sind, ein den physiologischen Sätzen entsprechender anatomischer Befund nicht angetroffen wird[1]); und so hat man

[1]) Nothnagel, Untersuchungen über die Funktionen des Gehirns. Dieses Archiv Bd. 71. 1877. S. 288.

[2]) Nothnagel, in diesem Archiv Bd. 68. 1876. S. 35.

[3]) Friedberger-Fröhner, Spez. Pathologie der Haustiere. Bd. II. S. 56, und Monakow, Gehirnpathologie. 1897. S. 624.

auch beim Menschen schon alle Symptome gerade auch der Kleinhirnschenkel-Erkrankung beobachtet, ohne daß nachher überhaupt die mittleren Kleinhirnschenkel nachweislich ergriffen waren [1]).

Was die Ätiologie dieser Meningitis bezw. Meningo-Encephalitis betrifft, so konnten bei beiden Tieren aus der Cerebrospinalflüssigkeit Kokken gezüchtet werden, die nach intravenöser Injektion einer Bouillonkultur (1 ccm in die Ohrvene) die injizierten Tiere nach 3- bezw. 1wöchentlichem Verlauf unter ganz ähnlichen Erscheinungen wie die spontan erkrankten Tiere zu Grunde gehen ließen; und zwar zeigte sich bei einem Tiere eine große Eiterung an der mittleren Hirnbasis, bei dem anderen eine ausgedehnte Meningitis. Ein Meerschweinchen starb 24 Stunden nach intraperitonaealer Injektion, ohne weiteren Obduktionsbefund als etwa eine größere Weichheit des Gehirns und Rückenmarks.

Leider konnten die Versuche nicht weiter fortgesetzt werden, da die Kulturen abstarben.

Was die Mikroorganismen selbst betrifft, so wuchsen sie, auf Glycerin-Agar ausgestrichen, nach 24 Stunden zu einer zarten, durchsichtigen, wie winzige Tautropfen aussehenden Kultur, die bei weiterem Wachstum grob, weißlichgelb und glänzend wurde.

Gelatine wurde nicht verflüssigt; das Wachstum im Stich war zunächst ganz fein, fadenförmig, begann erst nach 24—48 Stunden, wurde aber späterhin auch gröber.

Auf Bouillon verimpft, wurde die ganze Bouillon trübe; ein dicker, weißer, zusammenhängender Faden zeigte sich als Bodensatz.

Im hängenden Tropfen untersucht, zeigte der Faden fast ausschließlich zu zweien zusammenliegende dicke Kokken.

Im Abstrichpräparat von Agar lassen sich diese Kokken mit Gram färben, nehmen aber bei Gegenfärbung mit dünnem Karbolfuchsin leicht das Fuchsin an; sie nehmen also eine gewisse Mittelstellung betr. der Gramschen Färbung ein.

So vorsichtig wir übrigens selbst bei der Deutung dieser viel zu geringen Beobachtungen sein wollen, auffällig bleibt

[1]) Spez. Pathologie. Strümpell, Leipzig 1895, S. 415.

doch die spezifische Wirksamkeit dieser Diplokokken, ihre Einwirkung auf das Gehirn nach intravenöser Injektion.

Erscheinungen, wie die bei Lebzeiten der Tiere beobachteten, werden häufig durch Epizoen, Sarcoptes minor oder Dermatocoptes auriculi cuniculi[1]), aber auch durch Coccidien hervorgerufen. So lesen wir bei Zürn bei Beschreibung des „bösartigen Schnupfenfiebers der Kaninchen" [2]), daß man häufig beobachtet, wenn die Schleimhaut des Mittelohrs von der Entzündung in Mitleidenschaft gezogen wird, „daß die kranken Tiere den Kopf schief tragen, oft derartig erheblich, daß faktisch das eine Auge des Patienten nach dem Erdboden, das andere nach dem Himmel gerichtet ist, die Schnauze seitlich gehalten wird. Versuchen die Tiere zu laufen, so taumeln sie, fallen oft um und kollern wie eine Walze auf dem Erdboden. Ein leichter Stoß, den man einem den Kopf schief haltenden Kaninchen versetzt, läßt es zu Boden fallen und Zuckungen oder Krämpfe bekommen."

Bei unseren Tieren ließ die genaue Untersuchung der Ohren beim lebenden Tier, die Aufschneidung des Gehörgangs beim toten, keinerlei entzündliche Vorgänge erkennen.

Eine unsern Fällen ganz analoge Erkrankung beschreibt Nothnagel gelegentlich seiner Versuche über das Kleinhirn[3]). Unter der Zahl seiner nicht operierten Kaninchen fand man eines Tages ein Tier ganz auf der linken Seite liegen; indes konnte es, wenn auch in abnormer Haltung, noch aufrecht sitzen. „Beim Versuch, ihm eine Seitenlage passiv zu geben, macht es sofort eine große Reihe von Rollbewegungen um die Längsachse des Körpers und zwar immer nach links herum, bis es endlich auf der linken Seite liegen bleibt. Beim Sitzen wird der Kopf gewöhnlich nach der linken Seite gedreht gehalten; nur leise angestoßen, wackelt und schwankt es hin und her. Kneift man den Schwanz oder irgend eine der Extremitäten, so beginnt das Kaninchen zu hüpfen, gradeaus und nach jeder Richtung hin;

[1]) Zürn, Krankheiten der Kaninchen. Leipzig 1894. S. 11.

[2]) Zürn, Die kugel- und eiförmigen Psorospermien als Ursache von Krankheiten bei Haustieren. Vorträge für Tierärzte, I. Serie No. 2, Leipzig 1878.

[3]) Dieses Archiv Bd. 71, S. 287.

aber außerordentlich ungeschickt, mit dem ganzen Körper hin- und herschwankend und mit den Beinen leicht ausgleitend. Die Sensibilität erscheint völlig intakt. Tönendes Atmen, starke Dyspnoe; in- und namentlich exspiratorisches Pfeifen" u.s.w. u.s.w. Die Sektion ergab wesentlich, daß „die eigentliche Substanz des Kleinhirns selbst durchaus unversehrt war; dagegen fand sich eine eitrige Meningitis mit sehr beträchtlichem Exsudat, das beim Aufschneiden der Atlanto-Occipitalmembran hervorquoll und auf die Umgebung des Cerebellum vollständig beschränkt war. Über den Ausgangspunkt und die ursächlichen Verhältnisse der Meningitis kann nichts angegeben werden, da nichts dafür zu finden war".

In der Fachliteratur haben wir sonst keine einschlägigen Beobachtungen gefunden.

Was Friedberger und Fröhner[1]) von Gehirnhautentzündung bei den kleineren Tieren mitteilen, bezieht sich auf Hund und Schwein, Schaf und Ziege. Zürn[2]) erwähnt unter den Krankheiten des Nervensystems bei Kaninchen nur Krämpfe.

VI.
Kleine Mitteilung.

Über die Rachitis der Affen.

Von
Prof. D. von Hansemann.

Am 12. Dezember 1900 hielt ich in der Berliner medizinischen Gesellschaft, unter Vorlegung zahlreicher Präparate, einen Vortrag über die Rachitis der Affen. An der Diskussion beteiligte sich auch Virchow zweimal, zuerst am 12. Dezember und dann am 19. Dezember (s. Verhandlungen der med. Gesellsch. 1901, S. 3). Die Resultate meiner Untersuchungen habe ich in einer kleinen Monographie „Die Rachitis des Schädels"

[1]) Spez. Pathol. der Haustiere, 1900, S. 763—765.
[2]) a. a. O.

betitelt (Berlin 1901) niedergelegt. In dem 171. Bande dieses Archivs, S. 167 veröffentlichte jetzt Davidsohn eine kurze Abhandlung über „Knochendeformation bei einem Affen", in der er die Grundlage meiner Untersuchungen in Zweifel zieht. Er sagt nämlich: „denn daß die Affektion wirkliche Rachitis sei, identisch der unserer Berliner Kinder, wurde sowohl durch die ausgestellten Skelette, als auch durch die Diskussion Virchows mindestens zweifelhaft". Da meine ganzen Untersuchungen und speziell meine Schlußfolgerungen lediglich darauf beruhen, daß die von mir untersuchten Affen wirklich Rachitis hatten, so ist es für mich von größter Bedeutung, die aufgeworfenen Zweifel zu zerstreuen.

Zunächst muß ich bemerken, daß die Diskussion Virchows in keiner Weise einen solchen Zweifel zu stützen im stande ist. Er sagt zwar (Verhandl. 1900, S. 247): „Ich kann nicht beurteilen, was es eigentlich war, denn dazu müßte man wissen, was in den kleinen Höhlen enthalten war, ob eitrige oder jauchige Bestandteile darin waren, oder eine weiche Masse." Das war ein offenbares Mißverständnis Virchows, denn ich hatte ausführlich erörtert, daß es sich am Schädel und an den Skeletteilen um periosteale weiche Wucherungen handele, genau wie bei der Rachitis, wodurch die Verdickung und die Porosität, sowie die Weichheit der Knochen in den frischen Fällen zustande gekommen waren. Auch hatte ich frische Präparate vorgelegt, an denen sowohl die Wucherung an den Epiphysenlinien, wie am Periost zu sehen war. Solche Präparate lagen vor vom Schädel, von den Extremitätenknochen und den Rippen. Also von einem eitrigen oder jauchigen Inhalt konnte nicht die Rede sein.

In der zweiten Diskussion (Verhandl. 1901, S. 3) sagt Virchow: „Dabei (nämlich bei der Rachitis) treten Verdickungen der Schädelknochen hervor, die Sie wahrnehmen können, auch wenn sie einen solchen (er hielt dabei einen von mir mitgebrachten Affenknochen in die Höhe) Knochen nur von weitem betrachten; ich gebe anheim, ob das Rachitis war. Das ist ein Punkt, der für sich erörtert werden muß." Wer Virchow kannte, mußte in der Bemerkung nichts Überraschendes finden, denn er war stets sehr vorsichtig in der Beurteilung von Dingen, die er nicht selbst auf das Genaueste untersucht hatte. Aber seine weitere Diskussion drehte sich nur noch um die Rachitis und was er selbst im Anschluß an meinen Vortrag demonstrierte, waren alles rachitische Zustände von Menschen.

Was Virchow noch persönlich zu seinem Assistenten Davidsohn gesagt hat, entzieht sich meiner Kenntnis, aber aus seiner Diskussion bin ich nicht im stande abzuleiten, daß er ernstliche Zweifel gegen meine Diagnose gehabt habe, und wenn er das wirklich hatte, so kam das nur daher, daß er die Skeletteile nicht eingehend selbst untersucht hatte.

Nun behauptet Davidsohn ferner, daß die von mir ausgestellten Skelette die Diagnose Rachitis mindestens zweifelhaft habe erscheinen lassen. Ich bemerke nochmals, daß ich nicht nur Skelette, sondern auch zahlreiche Durchschnitte von Rippen und Extremitätenknochen, sowie ganze

Schädel feucht mit Farben konserviert demonstriert habe. Diese, sowie die Beschreibung derselben in der Monographie übergeht Davidsohn gänzlich. Er geht überhaupt garnicht auf meine Präparate ein, und führt nicht etwa an der Hand derselben den Beweis, daß das nicht Rachitis war, sondern er publiziert das Skelett eines Affen (und diejenigen einiger Vergleichsobjekte aus dem zoologischen Museum) der ihm gestorben ist und der während des Lebens in „ausgezeichneter Weise einige Symptome zeigte, die von Hansemann als rachitische anspricht". Hier muß bemerkt werden, daß es aus der Beschreibung von Davidsohn garnicht hervorgeht, welche Knochenerkrankung bei seinem Affen vorlag. Er berichtet nichts über Durchschnitte von Knochen und Epiphysengrenzen, nichts von mikroskopischer Untersuchung; ja es scheint, daß er nicht einmal die Knochen frisch untersucht hat, sondern nur maceriert. Der Gang seiner Untersuchung unterscheidet sich also wesentlich von der meinigen. Ich habe erst aus der Betrachtung der genauen, auch mikroskopischen Untersuchung der nicht macerierten Knochen und durch nachträgliche Maceration derselben auf die Befunde bei den macerierten Knochen geschlossen.

Folgende Bemerkung gibt zu einer ganz falschen Vorstellung Veranlassung (S. 172): „Rippen platt und glatt, es fehlt, ebenso bei allen übrigen (von Davidsohn untersuchten Affen), jede Spur einer rachitischen Rosenkranzbildung (bei anderen Tieren, z. B. Kalb, Lamm, Maus, Löwe u. s. w. schon deutlich beobachtet)." Ich habe nicht nur Fälle von ausgezeichneter Rosenkranzbildung beim Affen demonstriert, sondern auch solche beschrieben (S. 5 Cercocebus albizena, Macacus silenus und besonders S. 7 Hylobates Siamang). Von den Extremitäten sagt Davidsohn nur kurz, daß sie lang, gerade gewesen seien. Außerdem wird noch die macerierte Wirbelsäule und das Becken abgebildet und kurz beschrieben.

Man sieht also, daß, wenn auch die klinische Angabe Davidsohns über seinen Affen vielleicht vermuten läßt, daß es sich um eine Rachitis mit beginnender Ausheilung handelt, doch die anatomische Schilderung viel zu aphoristisch ist, um irgend etwas daraus zu schließen. Die Beschreibung weicht in manchen Punkten so wesentlich von meinen Beobachtungen ab, d. h. es fehlen charakteristische Befunde, daß man weder behaupten, noch verneinen kann, daß es sich um eine identische Krankheit mit der von mir bei Affen beschriebenen handelt. Das ist alles, was Davidsohn beibringt, um meine mehrjährigen Untersuchungen an einem sehr großen Material zu diskreditieren.

Ich muß nun aber, da dieser Zweifel einmal, wenn auch ganz unberechtigt, basiert auf einer wenig genauen Kenntnis meiner Präparate und Publikation, sowie einer höchst mangelhaften Untersuchung, öffentlich ausgesprochen wurde, noch einmal den Beweis antreten, daß es sich bei den von mir untersuchten Affen tatsächlich um Rachitis handelt. In meiner Monographie bin ich etwas kurz darauf eingegangen. Es schien mir zu genügen, wenn ich nach Beschreibung der einzelnen Präparate anführte

(S 7), daß sowohl die Veränderungen an den Epiphysen, wie auch am Periost vollkommen übereinstimmten mit den rachitischen Veränderungen beim Menschen und daß solche Knochen menschlicher Rachitis einem gleichgroßen vom Affen zum verwechseln ähnlich sehe. Ich glaubte es dem Verleger und mir sparen zu können, Abbildungen von typischer Rachitis beizufügen, weil solche in jedem Lehrbuche eingesehen werden können. Es war damals nicht zu vermuten, daß jemand auf die Idee verfallen könnte, zu leugnen, daß das Rachitis ist. Das makroskopische und mikroskopische Bild stimmt in der Tat vollkommen überein mit den banalsten Fällen menschlicher Rachitis. Allerdings treten die beim Menschen etwas selteneren starken Periostwucherungen beim Affen sehr häufig in die Erscheinung. Aber es gibt doch auch menschliche Rachitis — und jede größere Sammlung enthält solche Exemplare —, bei der der Schädel unförmig verdickt ist, gerötet und weich, sodaß man ihn mit dem Messer schneiden kann, bei der die langen Röhrenknochen durch schichtweise periostale Wucherungen verdickt sind; bei der die platten Knochen der Skapula und der Beckenschaufeln verdickt, weich und gerötet sind, wie das Schädeldach; bei der endlich auch die Knochen des Gesichts und die Wirbelkörper rachitisch erkranken. Solche Fälle sind so oft beschrieben (vergl. auch Bibliotheca media, C, Heft 11), daß sie genügend bekannt sein dürften. Damit stimmen die Veränderungen beim Affen genau überein, wie ich besonders betonen will, auch mikroskopisch. Sowohl an den Diaphysen, wie an den Epiphysengrenzen besteht kein Unterschied gegenüber der menschlichen Rachitis. Wollte ich das hier noch einmal beschreiben, so müßte ich wörtlich wiedergeben, was Virchow (Dieses Archiv, Bd. 5), Pommer (Leipzig 1885); Schmorl (Zieglers Beiträge, 1901) und viele andere über das makroskopische und mikroskopische Bild der menschlichen Rachitis gesagt haben. Eine Ähnlichkeit mit Osteomalacie bestand bei den von mir untersuchten Tieren garnicht. Ich lege einen besonderen Wert auf die Wucherung des Periost und der Epiphysenlinie, also auch auf den rachitischen Rosenkranz, der in den frischen Fällen von mir beschrieben wurde. Einmal (S. 6, Cebus capucinus) fehlte derselbe, da der Thorax nicht mitbefallen war, was auch beim Menschen vorkommt. Einmal trat er durch die unförmige Verdickung der Rippen nicht so deutlich in die Erscheinung (S. 6, Cereocebus collaris). Einmal war er ganz besonders dick (S. 7, Hylobates siamang). Auch nach meiner damaligen Publikation habe ich ihn noch bei 4 Affen, darunter bei einem Schimpansen, tadellos entwickelt gefunden. Die Infraktionen und die dadurch entstehenden Verkrümmungen der Knochen entsprechen durchaus demjenigen, was man beim Menschen sieht. Auch nach der Ausheilung sind die sklerotischen Veränderungen an den verdickten Knochen und besonders am Schädel mit nachfolgender Spongiosabildung, die Verkrümmungen der Extremitäten, an denen sich noch die geheilten Infraktionen demonstrieren lassen, vollkommen übereinstimmend mit der menschlichen Rachitis.

Was die klinischen Erscheinungen betrifft, so habe ich ausdrücklich betont, daß von Lähmungen, wie sie der Name „Lähme“ bei den Tieren voraussetzen läßt, nicht die Rede ist. Es sind Funktionsstörungen, wie beim Menschen, die die Beweglichkeit der Tiere mindert. Auch die ausgesprochene Disposition der rachitischen Affen zu Darmkatarrhen, Bronchitis und Bronchopneumonie stimmt mit der menschlichen Rachitis überein, sowie endlich das ausschließliche Vorkommen bei jungen Tieren. Die von mir während des Lebens untersuchten und z. T. längere Zeit beobachteten Affen verhielten sich genau so, wie rachitische Kinder. Ein Gegensatz zu der Rachitis anderer Tiere, wie ihn Davidsohn durch seinen oben citierten Satz andeutet, besteht in keiner Weise. Bären, Löwen, Schafe, Hunde u. s. w. können dieselben Veränderungen aufweisen. Sollten nachdem wirklich noch Zweifel bestehen, daß die von mir beschriebenen Affen rachitisch waren und zwar so, wie es auch unsere Berliner Kinder sein können, dann bin ich jeder Zeit bereit, meine Präparate zu demonstrieren, wie ich das auch schon einmal Herrn Davidsohn persönlich gezeigt habe.

Von dem Davidsohnschen Fall, auf den er allein seine Zweifel stützt, sehe ich ab, da er sich wegen seiner aphoristischen Beschreibung der Beurteilung entzieht. Doch glaube ich, daß er nach meinen ausführlichen Studien über diese Affenkrankheit nicht zu seinem Schlußsatz berechtigt ist, in dem er behauptet, daß die Affenkrankheiten noch zu wenig bekannt seien, um so abgeschlossene Krankheitsbilder konstruieren zu dürfen, wie es beim Menschen die vieltausendfältige Erfahrung der klinischen Beobachtung in Verbindung mit der pathologischen Anatomie zu Wege gebracht hat. Gerade diese Lücke auszufüllen in Bezug auf die Rachitis war mein Bestreben, umsomehr, als man sich versprechen konnte, dadurch einen genaueren Einblick in diese wichtige Krankheit des Menschen zu gewinnen. Ich möchte behaupten, daß mir das, soweit es bis jetzt möglich ist, auch gelungen ist.[1])

[1]) Herr Davidsohn erklärt, daß die von Herrn von Hansemann vermuteten Privatgespräche tatsächlich stattgefunden haben und Virchow die Übereinstimmung der von Herrn von Hansemann vorgeführten Präparate mit menschlicher Rachitis nicht anerkannte. Eine weitere Polemik muß hier unterbleiben, da sie, ohne neue Untersuchungen, die sachliche Klarstellung nicht fördern würde. Red.

Virchows Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.
Bd. 172. (Siebzehnte Folge Bd. II.) Hft. 2.

VII.

Über die Struktur und Granulierung der Zellen des akuten und chronischen Eiters des Menschen.

Beitrag zur Kenntnis der eitrigen Entzündung.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Heidelberg.)

Von

Dr. Umberto Deganello.

(Hierzu Tafel VII.)

Wie weiter unten ausgeführt werden soll, ist betreffs der Provenienz der Eiterzellen auch heute noch nicht eine völlige Übereinstimmung erzielt. So viel darf aber als feststehend bezeichnet werden, daß ein großer Teil der Eiterzellen ausgewanderte weiße Blutzellen sind. Berücksichtigt man diese Tatsache, sowie die fundamentalen Untersuchungen von Ehrlich[21-23] und Arnold[2-6 u. 8, 9] über die verschiedenen Arten der weißen Zellen des Blutes, so war es selbstverständlich, daß auch die Frage entstehen mußte, ob und in welcher Anzahl die verschiedenen weißen Blutelemente in jeder Art von Eiter, und zwar unabhängig von der Örtlichkeit und Ursache seiner Bildung, vertreten sind. Ferner tauchte aber die Frage auf, ob die verschiedenen weißen Blutelemente, welche den Eiter bilden, in ihm je nach den mehrfachen Eiterarten, und zwar mit Rücksicht auf die Örtlichkeit und Ursache seiner Bildung, sowie auf seine Chronizität in verschiedenen quantitativen Verhältnissen vertreten sind, und

ob man außerdem in den Zerstörungsprozessen der eitrigen Zellen, welche beitragen, verschiedene Arten von Eiter zu bilden, quantitative und qualitative Differenzen hat nachweisen können.

Auf eine solche Frage hat Janowskis Arbeit[43] engen Bezug. Dieser Autor berichtet eingehend über die von ihm durch Untersuchung von verschiedenen Arten von Eiter erlangten Ergebnisse und zwar auf Grund von Versuchen an Hunden und Kaninchen, in denen Eiterung mittelst chemischer Substanzen (Quecksilber, Terpenthin, Krotonöl u. s. w.), oder mittelst Einspritzung von verschiedenen Bakterienkulturen (Staphylokokken, Streptokokken, Typhusbazillen u. s. w.) hervorgerufen wurde. Die von diesem Forscher erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt kurz zusammenfassen: Jede Eiterung, welches auch das Agens sei, — ein chemisches oder parasitäres —, beginnt mit der Einwanderung von fast ausschließlich uninukleären Elementen; diese Zellen transformieren sich dann in multinukleäre Elemente, und findet diese Transformation nur „in situ“ statt, d. h. in demselben Gewebsgebiete, in welches sie eingewandert sind, manchmal im entzündeten Gewebe, manchmal in dem bereits gebildeten Eiter; öfters aber beginnt diese Transformation im Gewebe, welches der Nekrose zur Beute fällt und schreitet von hier aus fort zu der Stelle, an welcher sich der Eiter schon gebildet hat.

Diese Transformation von uninukleären in multinukleäre Zellen, soll in den meisten Fällen von einer Lösung des Nucleus begleitet sein; infolgedessen betrachtet er die Vielfältigkeit der Kerne als ein Zeichen der regressiven Metamorphosen, welche sich in den Eiterkörperchen vollziehen.

Der Verfasser beschreibt ferner chromatolytische Vorgänge als einen Ausdruck der abgeänderten Zellenstruktur.

Dieser Fund wurde von ihm mit unbedeutenden Variationen in verschiedenen Arten von Eiter nachgewiesen und auf experimentalem Wege, sei es durch chemische Substanzen, sei es durch Staphylokokken erzielt. Janowski berichtet alsdann kurz und fast nur als beiläufige Bemerkung über die Resultate der Untersuchung von einigen Arten Eiter, die klinischen, akuten Eiterungsfällen (Abscessen, Phlegmonen u. s. w.) entnommen waren. Was diesen Eiter anbelangt, so sagt der Verfasser, daß derselbe sich fast ohne Ausnahme aus Zellen mit neutrophilen Granula und

leicht zu färbenden Kernen zusammengesetzt erweist; die Lymphocyten sind darin in sehr beschränkter Anzahl vertreten; in solchen Zellen hat derselbe keine Chromatinanhäufungen, — welche der Autor als einen Ausdruck der Chromatolysis betrachtet —, nachweisen können.

Schließlich berichtet er eingehender über fünf klinische Prozesse von chronischer Eiterung (zweimonatliche Paranephritis, dreimonatlicher Rotz, dreimonatliche Aktinomykose und 2 Fälle von chronischer Eiterung der Highmoreshöhle).

Für diese Fälle war das erzielte Resultat nahezu identisch; der Eiter war vorzugsweise aus Zellen mit neutrophilen Granula gebildet und einzelnen Lymphocyten; meistens waren die chromatolytischen Vorgänge sehr ausgesprochener Art; im letzteren Falle (Eiterung der Highmores-Höhle) ist die Abwesenheit von Zellenelementen konstatiert werden und an ihre Stelle trat ein feingranulierter Detritus.

In allen Fällen von menschlichem, den Kranken entnommenem Eiter fand der Autor unter den mit Granulationen versehenen Zellen nur solche mit neutrophilen Granula, mit Ausnahme jedoch eines Falles (Hautabsceß durch Rotz), bei welchem er auch ziemlich zahlreiche eosinophile Zellen vorfand. Solche Zellen hat er auch in 3 Fällen von Gonorrhoe im Anfangsstadium wahrgenommen.

Janowskis zahlreiche und interessante Studien[43] beziehen sich jedoch meistens auf den Eiter, den er bei Tieren (Hunde und Kaninchen) auf experimentalem Wege gewonnen hat.[1])

Mir ist nicht bekannt, ob in der einschläglichen Literatur, außer dem Werk Janowskis noch andere Arbeiten vorhanden sind, welche sich mit der Frage befassen.

Die umfangreiche Arbeit Lemières[51] über die Eiterung, welche wegen der großen Anzahl von Experimenten und wegen der ausführlichen Deutung, welche die verschiedenen Fragen bezüglich der Natur des Eiterungsprozesses darin erfahren haben, sowie wegen der zahlreichen Angaben über den Einfluß der Mikroorganismen bei den Eiterungsvorgängen, ferner über die

[1]) Janowski[43] gibt als beiläufige Befunde die ziemlich eingehende Beschreibung von acht Arten menschlichen Eiters (3 Fälle von akuter Gonorrhoe und 5 Fälle von chronischen Eiterungsprozessen).

Eigenschaften der verschiedenen pyogenen Bakterien, über die Wirkungsweise der in die Gewebe eingeführten und die Eiterung hervorbringenden chemischen Substanzen, über die differentialen Charaktere zwischen septischer und aseptischer Eiterung u. s. w. so bedeutend ist, bietet für alles was die Morphologie der Eiterelemente anbetrifft, nur kurze und unvollständige Angaben. Lemière[51] berichtet in sehr kurzer Fassung über die mikroskopische Untersuchung (nach der Methode Steinhaus) von neun Arten menschlichen Eiters. Derselbe fand in allen von ihm untersuchten Fällen, daß unter den Zellen, welche den Eiter bilden, die multinukleären Leukocyten, sowie diejenigen mit polymorphen Kernen vorherrschen, nur in einem einzigen Falle (Streptokokken-Pleuritis) waren die multinukleären und uninukleären Zellen in etwa gleicher Anzahl vorhanden; der Zahl nach herrschten die gleichmäßig granulären, wenig gefärbten Zellen vor, die sich als kernlos erwiesen.

In einem anderen Falle (akute Osteomyelitis durch Staphylokokkus pyog. aur.), enthielt der Eiter fast gar keine Zellen, vielmehr war er aus einer fibrinösen, homogenen Masse, mit etwas granulärem Detritus und 3—4 Zellen pro Feld gebildet; fast alle diese Zellen waren uninukleär und nur eine kleine Anzahl derselben zeigte keinen sichtbaren Kern.

Hieraus ist also ersichtlich, daß, was die Struktur und die Granulierung der Elemente betrifft, welche die verschiedenen Arten von menschlichem Eiter bilden, die bis jetzt angestellten Untersuchungen nicht sehr ausgiebig sind.

Aus diesem Grunde gab mir Herr Geh. Rat Prof. J. Arnold den Rat, — dem ich sehr gern nachgekommen bin —, eine histologische Untersuchung der verschiedenen Arten von nicht experimentellem menschlichen Eiter und zwar unter Anwendung verschiedener Untersuchungsverfahren methodisch vorzunehmen.

Zu diesem Zweck habe ich Eiterarten geprüft, welche von diversen Krankheitsprozessen — akuten und chronischen, oberflächlichen und tiefen — herstammten. Die Patienten waren in der hiesigen chirurgischen Klinik bezw. in der chirurgischen Ambulanz oder in der Abteilung für syphilitische Krankheiten behandelt worden. Hier fühle ich mich verpflichtet, Herrn Geh. Rat Prof. Czerny, Herrn Prof. Dr. W. Petersen und Herrn Prof. Dr. Bettmann, welche mir das nötige Material in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellten, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Den Eiter habe ich stets an demselben Tage untersucht, an welchem er aus dem Krankheitsherd, durch den operativen Eingriff gewonnen, bezw. entleert worden war.

Da ich Wert darauf legte, meine Untersuchungen mit möglichst frischem Eiter durchzuführen, so habe ich mich niemals eines Eiters bedient, welcher von Leichen herstammte.

Der Eiter wurde sobald wie möglich nach der Entnahme fixiert.

Die Untersuchungen fanden an Deckglasabstrichpräparaten statt, welche unter Beobachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln in einer Äther-Alkohol-Lösung fixiert wurden. Für die Färbung machte ich von folgenden Methoden Gebrauch:

1. Methode Laurent[48], Eosin-Methylenblau.
2. Methode Engel[24], Eosin-Methylenblau.
3. Methode Hämatoxylin-Eosin.
4. Methode der Triacidmischung nach Ehrlich.
5. Methode der dreifachen Mischung in Glycerin nach Ehrlich (Aurantia-Eosin-Indulin).
6. Methode Dahlia-Lösung nach Ehrlich (Alc. assol. 50. Aq. destil. 100, Acid. glac. acet. 12,5. Dahlia bis zur Sättigung).
7. Methode Methylenblau nach Löffler.
8. Methode polychromes Methylenblau nach Unna.
9. Ferner habe ich bei diesen Untersuchungen die Methode der supravitalen Färbung mit Neutralrot nach Ehrlich angewandt; in einer besonderen Notiz habe ich über die Resultate mit dieser letzteren Methode berichtet (U. Deganello, Über die supravitale Färbbarkeit u. s. w. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie, 1902, S. 941).

Ich habe 90 Fälle von Eiter geprüft. Der Eiter von 50 derselben stammt aus akuten Infektionsprozessen (der Kürze halber nenne ich diesen Eiter „akuten Eiter“), derjenige von 40 Fällen aus chronischen infektiösen Prozessen (kurz: „chronischer Eiter“). Die Diagnose wurde auf Grund klinischer Symptome festgestellt und es wurden nur jene Fälle berücksichtigt, welche vom klinischen Standpunkte keine Zweifel über die Natur des Krankheitsprozesses zuließen.

Bei ähnlichen Untersuchungen haben auch andere Autoren von diesem Verfahren Gebrauch gemacht, z. B. G. Roth (Beitrag zur Ätiologie kalter Abscesse. Inaug.-Diss. Würzburg, 1889) und teilweise Tavel (Beitrag z. Ätiologie d. Eiterung bei Tuberkulose, Festschr. f. Th. Kocher, 1891).

Ich hatte in besonderen Tabellen die Daten des histologischen Befundes der einzelnen Fälle von Eiter gesammelt. In diesen Tabellen waren folgende Daten berücksichtigt:

1. Krankheitsprozeß, aus welchem der Eiter entnommen worden ist.
2. Makroskopische Charaktere des Eiters.
3. Welche Sorte von weißen Körperchen numerisch vorherrscht.

4. Veränderungen der Lymphocyten.
5. Veränderungen der Leukocyten mit neutrophilen Granula.
6. Veränderungen der eosinophilen Zellen.
7. Zellen mit basophilen Granula.
8. Zellen mit granuliertem Protoplasma, welche Farbenwechsel zeigen.
9. Mikroorganismen.

Da aber die Veröffentlichung derselben einen zu großen Raum in Anspruch genommen hätte, habe ich auf ihre Mitteilung verzichtet und mich damit begnügt, den histologischen Befund in gedrängterer Form zu beschreiben.

Hinsichtlich der Klassifikation der weißen Blutelemente, welche zur Bildung des Eiters beitragen, und der Granulationsarten derselben, habe ich mich an Ehrlich[23] gehalten.

Durch die Anwendung der oben erwähnten Methoden gelang es mir, auch diese Granulationen leicht zum Vorschein zu bringen.

Wenn ich hinsichtlich der Festsetzung der chemischen und tinktoriellen Eigenschaften der Granula der verschiedenen Zellen keine Schwierigkeit zu überwinden gehabt habe, so kann ich nicht dasselbe bezüglich Festsetzung der Sorte aller granulierten Zellen sagen. Abgesehen von den eosinophilen und neutrophilen Elementen, welche mit anderen Elementen nicht leicht zu verwechseln sind, haben sich mir bezüglich der Art, zu welcher die verschiedenen basophil-granulierten Zellen, die ich in meinen Präparaten vorfand, gehören, Schwierigkeiten entgegengestellt.

Es ist bekannt, daß man zur Gruppe der mit basophilen Granula versehenen Zellen, die Plasmazellen von Unna, die Mastzellen von Ehrlich, und die Clasmatocyten von Ranvier[1]) zählen kann.

Noch schwerer gelang mir die Lösung der Frage, ob die in Rede stehenden Elemente als von hämatogenem oder histogenem (bindegewebigem) Ursprung betrachtet werden sollen.

Auf diesen Punkt werde ich später zurückkommen.

[1]) In Ranviers Arbeiten (67, 68, 69) ist keine Erwähnung einer basophilen Granulation des Protoplasmas der Klasmatocyten zu finden. Mir war es nicht möglich, dessen spätere Arbeit über diese Zellelemente (Ranvier, des Clasmatocytes, Archives d'Anatomie microscopique. Tome III, 1900) zu lesen, welche Schreiber und Neumann anführen und behandeln.[74] Gemäß der Angaben dieser Autoren sind auch Ranviers Klasmatocyten mit basophilen Granula versehen.

Eine Erscheinung trug noch dazu bei, die Schwierigkeiten zu vermehren: Die Granula mancher eosinophilen Zelle änderten, vielleicht infolge degenerativer Prozesse, ihre chemischen Eigenschaften, wodurch die ursprünglich eosinophilen Granula dieser Zelle ihre acidophile Eigenschaft verloren, und anstatt der roten Farbe eine violette oder sogar blaue annahmen. Die Zelle erhielt auf diese Weise ein basophiles Aussehen; sie näherte sich mehr oder weniger der einen oder der anderen Sorte der besagten basophilen Zellen, ohne jedoch eine basophile Zelle ihrem Ursprung nach zu sein.

Keinerlei Schwierigkeiten hat mir dagegen die Untersuchung der Mikroorganismen (Kokken) gemacht, welche, in den mit einer Lösung von Eosin + Methylenblau hergestellten Präparaten (nach Laurent) eine rein blaue Färbung annahmen und welche, wenn sie von den Phagocyten aufgenommen waren, mit basophilen Granulationen verwechselt werden können; ihre echt kugelige (sphärische) Form jedoch und die Tatsache, daß ich sie stets im Innern der multinukleären und polymorphkernigen Leukocyten (welche bei der Färbung mit Eosin + Methylenblau, ein stets homogen rotgefärbtes Protoplasma aufweisen), gefunden habe, sowie eine Vergleichung derselben mit Kokken, welche sich außerhalb der Zellen zerstreut befanden, erleichterten bei aufmerksamer Beobachtung die Vermeidung von Verwechslungen zwischen eingeschlossenen Kokken und basophilen Granulationen.

Was die Degenerationserscheinungen der Eiterelemente anbelangt, so lenkte ich meine Aufmerksamkeit sowohl auf die modifizierte Struktur des Protoplasma (Unregelmäßigkeit des Konturs der Zelle), sowie auf mehr oder weniger große Vakuolen, Affinitätsgrad für die Farbstoffe u. s. w. und auf die Struktur des Kernes (Auflösung des chromatischen Stoffes, Karyorrhexis, Verschwinden des Kernes u. s. w.), sowie auch auf Form, Gestalt, Volumen, Zahl und Farbe der Granula jener Zellen, die damit versehen waren, und zwar mit Rücksicht auf deren Farbenwechsel.

Indem ich nun zur Prüfung der gesammelten Tatsachen übergehe, werde ich zunächst den aus akuten infektiösen, alsdann denjenigen aus chronischen infektiösen Prozessen gewonnenen Eiter besprechen und zuletzt einen Vergleich zwischen akutem und chronischem Eiter anstellen.

Eiter aus akuten infektiösen Prozessen gewonnen.

Die Untersuchung ist in 50 Fällen von akuten infektiösen Prozessen ausgeführt worden, welche, wie folgt, verteilt waren: Hautfurunkel (13 Fälle), Panaritien (10), oberflächliche Phlegmone (7), Karbunkel (4), Abscesse (5), Urethritis gonorrhoica (3), Mastitis (2), Akne-Pusteln der Haut (2), vereiterte Wunde der Haut (2), Osteoperiostitis (1), vereitertes Atherom (1).

A. Makroskopische Charaktere des Eiters.

Mit den Worten: „dicker Eiter" bezeichne ich denjenigen, in welchem wenig Flüssigkeit vorhanden war. Dieser Eiter, im Röhrchen gesammelt, blieb fest an dessen Wand kleben. Mit den Worten: „weniger dicker Eiter" bezeichne ich dagegen denjenigen, welcher eine gewisse Fähigkeit zeigte, entlang der Wände des Gefäßes, in welchem er aufgesammelt wurde, zu fließen, und welcher, im Zustande der Ruhe sich in zwei Teile, einen festen Teil auf dem Grund des Röhrchens (Zellenelemente) und einen mehr oder weniger reichlichen flüssigen Teil (Serum) sonderte.

Folgendes Resultat wurde hier erzielt:

Wenig dicker Eiter in 5 Fällen, und zwar: Abscesse 2 Fälle, Mastitis 2, Osteoperiostitis 1.

Dicker Eiter in allen anderen 45 Fällen.

B. Welche Art von weißen Körperchen herrscht numerisch vor?

Die Frage ließ sich bei allen von mir untersuchten Präparaten leicht beantworten. Man kann sagen, daß in jedem mikroskopischen Felde dieser Präparate immer dasselbe Element über alle anderen merklich vorherrschte. Die Notwendigkeit, die Zählmethoden in Anspruch zu nehmen, hat sich nicht ergeben.

In allen Fällen von akutem Eiter habe ich gefunden, daß die multinukleären und polymorphkernigen Leukocyten vorherrschten.

C. Lymphocyten.

Diese Elemente werden leicht durch die Methoden Laurent, Engel und Eosin + Hämatoxylin, zur Erscheinung gebracht.

In 44 Fällen habe ich sie in sehr geringer Anzahl, in 6 Fällen etwas zahlreicher, immerhin aber in beschränkter Anzahl vorgefunden. Diese Fälle sind:

Abscesse von Lymphdrüsen 2 Fälle, Furunkel 2, Karbunkel 2.

D. Leukocyten.

Unter dieser Rubrik beabsichtigte ich speziell von den multinukleären und polymorphkernigen Leukocyten, welche mit neutrophilen Granulationen versehen sind, zu sprechen. Das Erscheinen der anderen zwei leukocytären Formen: „Große uninukleäre Leukocyten" und „Übergangsformen" habe ich sehr selten wahrgenommen. Folgende Methoden wurden angewendet: Ehrlichs Methode der triaciden Mischung und Methode der dreifachen Glycerin-Mischung (Aurantia, Eosin, Indulin), sowie Methode Laurent, Methode Engel und Eosin + Hämatoxylin-Methode.

Ich achtete besonders auf die Alterationen des Protoplasmas und Kernes und stellte fest, soweit es möglich war, ob diese oder jene vorherrschten.

Bezüglich des Grades der Alteration dieser Elemente habe ich den Unterschied aufgestellt: „leichte Alterationen" (Taf. VII, Fig. 38—43) und „schwere Alterationen" (Taf. VII, Fig. 45—49); der Maßstab zu einer solchen Untersuchung wird vom Vergleich aller Präparate geliefert.

Leichte Alterationen nahm ich in 42 Fällen wahr, nämlich: Furunkel 12, Panaritien 9, Phlegmone 5, Karbunkel 4, Abscesse 3, vereiterte Wunde der Haut 2, Urethritis gonorrh. 2, Akne-Pustel der Haut 2, Mastitis 1, vereiterte atheromatöse Cyste 1, Osteoperiostitis 1.

Schwere Alterationen sind in 8 Fällen konstatiert worden, nämlich: Abscesse 2, Phlegmone 2, Furunkel 1, Panaritium 1, Mastitis 1, Urethritis gonorrh. 1.

Von 50 Fällen konnte man nur in 21 festsetzen, ob die Alteration des Kernes oder des Protoplasmas vorherrschten. In 13 von diesen 21 Fällen herrschte die Alteration des Kernes vor, nämlich: Panaritien 4, Phlegmonen 3, Mastitis 2, Karbunkel 2, Furunkel 1, Abscesse 1.

Es herrschten die Alterationen des Protoplasmas in 8 von 21 Fällen vor, nämlich: Phlegmonen 3, Osteoperiostitis 1, Absceß 1, Panaritium 1, Furunkel 1, vereiterte Wunde der Haut 1.

E. Eosinophile Zellen.

Um diese Zellen zur Anschauung zu bringen, habe ich von den Methoden:. Laurent. Engel, Ehrlich (dreifache Glycerin-Mischung: Aurantia-Indulin-Eosin) und Eosin + Hämatoxylin, Gebrauch gemacht (Taf. VII, Fig. 1—18).

Von diesen Elementen habe ich außer der Gegenwart oder der Nicht-Gegenwart deren Menge notiert; die verschiedenen quantitativen Abstufungen sollen mit folgenden Ausdrücken bezeichnet werden: a) keine eosinophile Zellen, b) spärliche, c) etwas zahlreichere, d) sehr zahlreiche eosinophile Zellen.

a) In folgenden 6 Fällen wurde keine eosinophile Zelle wahrgenommen: Abscesse 2, Panaritien 2, Osteoperiostitis 1, Mastitis 1.

b) In 32 Fällen wurden nur spärliche eosinophile Zellen konstatiert, nämlich: Furunkel 10, Phlegmonen 7, Panaritien 5, Karbunkel 3, Abscesse 3, Akne-Pustel der Haut 2, vereiterte atheromatöse Cyste 1, vereiterte Wunde der Haut 1.

c) In 9 Fällen zahlreichere eosinophile Zellen, als in den vorhergehenden Fällen, nämlich: Panaritien 3, Urethritis gonorrhoica 2, Mastitis 1, Furunkel 1, Karbunkel 1, vereiterte Wunde der Haut 1.

d) Sehr zahlreiche eosinophile Zellen in 2 Fällen: Furunkel 2.

e) In Anbetracht des außerordentlichen Reichtums an eosinophilen Zellen in dem Eiter einer Urethritis gonorrh., welche seit 4 Wochen bestand (Fall No. 16), habe ich es für angezeigt gehalten, diesen Fall besonders anzuführen. Die Menge der darin vorgefundenen Zellen war bedeutender als in allen vorhergehenden Fällen.

Was die qualitativen Alterationen der eosinophilen Elemente anbelangt, so scheinen sie mir im Vergleich mit denjenigen anderer Leukocyten weniger intensiv zu sein; meistenteils offenbarten sie sich durch die Gegen-

wart einiger Vakuolen im Protoplasma. Von den anderen degenerativen Vorgängen, welche den Farbenwechsel der eosinophilen Granula, die gegenseitige Fusion derselben u. s. w. betreffen, wird weiter unten die Rede sein.

F. Zellen mit basophilen Granula.

Als Darstellungsmittel haben mir die Methoden Laurent, Ehrlich (sat. Dahlialösung), Unna (polychromes Methylenblau) und Löfflers Lösung (Methylenblau) gedient.

In folgenden 25 Fällen fand ich keine Zellen mit basophilen Granula: Furunkel 6, Phlegmonen 5, Panaritien 1, Abscesse 3, Mastitis 2, Karbunkel 2, Urethritis gonorrh. 2, vereiterte atheromatöse Cyste 1, vereiterte Wunde der Haut 1.

In den anderen 24 Fällen habe ich Zellen mit basophilen Granula gefunden, welche, mit Rücksicht auf ihre morphologischen Charaktere, in zwei distinkte Gruppen geschieden werden können. Einige dieser Zellen (I. Gruppe) sind annähernd so groß wie ein polymorphkerniger Leukocyt, von ovaler oder runder Form, mit einem oft nicht deutlichen, ovalen oder runden Kern versehen. Das Protoplasma solcher Zellen, bis auf einen schmalen, peripherischen Rand eingeschränkt, enthielt manchmal sehr feine unter sich gleiche, mehr oder weniger intensiv blaugefärbte Granula (Methode Laurent); manchmal enthielt aber das Protoplasma außer diesen besagten feinen, andere dickere, ebenfalls blaugefärbte Granula.

Ich würde dieses Phänomen der Ungleichheit der Granula als ein Zeichen der Degeneration des Zellenelementes zu deuten geneigt sein.

Mit der Methode Unna (polychromes Methylenblau) war manchmal keine Granulation zu entdecken; man bemerkte Granula von violettblauer Farbe. Bei den Granula dieser Zellen habe ich niemals das Phänomen der Metachromasie konstatiert.

Diese Zellen werde ich als „weniger voluminöse Zellen mit basophilen Granula“ bezeichnen (Taf. VII, Fig. 21—23), um sie von den Zellen der II. Gruppe zu unterscheiden, welche mehr Ähnlichkeit mit den ersteren zeigten. Die Zellen mit basophilen Granula der II. Gruppe sind bedeutend voluminöser als die vorbeschriebenen, haben eine rundliche Form, sind mit einem dicken, bläschenförmigen und blaugefärbten Kern (Methode Laurent) ausgestattet. Das Protoplasma ist auf einen dünnen peripherischen Rand beschränkt, welcher sehr feine, dichtgedrängte, blaugefärbte Granula enthält, in seiner Gestalt erscheint dasselbe tiefer blaugefärbt als der Kern. Bei der Methode Unna (polychromes Methylenblau) nehmen diese Granula eine Färbung zwischen violett und blau an; eine ausgesprochene Metachromasie derselben war nicht festzustellen.

Auf Grund solcher Kennzeichen und um diese Zellen von den oben beschriebenen zu unterscheiden, werde ich ihnen die Bezeichnung „sehr voluminöse Zellen mit basophilen Granula“ geben (Taf. VII, Fig. 19, 20).

Die Zellen der I. Gruppe sind immer mit denen der II. Gruppe vermengt; es herrschen manchmal jene vor, manchmal diese.

Bezüglich der Deutung, die man diesen zwei Zellengruppen geben muß, verweise ich auf die später folgenden Auseinandersetzungen.

Solche Zellen wurden in den folgenden 24 Fällen vorgefunden: Panaritien 6, Abscesse 2, Furunkel 7, Karbunkel 2, Akne-Pustel 2, Osteoperiostitis 1, Urethritis gonorrh. 1, Phlegmonen 2, vereiterte Wunde der Haut 1.

G. Hinsichtlich des Farbenwechsels, welchen die Granula der Leukocyten zeigten, habe ich mitzuteilen, daß in den folgenden 33 Fällen kein Wechsel wahrgenommen worden ist (Methode Laurent und Engel): Furunkel 7, Phlegmonen 6, Panaritien 6, Abscesse 4, Karbunkel 3, Mastitis 2, vereiterte Wunde der Haut 2, Urethritis gonorrh. 1, vereiterte atheromatöse Cyste 1, Akne-Pustel 1.

In den anderen 17 Fällen wurden verschiedene Änderungen in der Färbung der Granula der eosinophilen Zellen bemerkt (Methode Laurent und Engel). Diese den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Granula entsprechenden Änderungen, habe ich auf Grund der erlangten Befunde, in 5 Kategorien geteilt. Indem ich mir hinsichtlich der dieser Tatsache zu gebenden Deutung Erörterungen vorbehalte, schildere ich hier nun den Befund an meinen Präparaten:

1. Rote Granula und blaue Granula in einer und derselben Zelle (Taf. VII, Fig. 18) wurden in 4 Fällen gefunden: Absceß einer Lymphdrüse 1, Phlegmone 1, Karbunkel 1, Akne-Pustel 1.

2. Rote Granula und blaue zum violett neigende Granula in einer und derselben Zelle (Taf. VII, Fig. 11—17), wurden in 3 Fällen vorgefunden: Furunkel 2, Panaritium 1.

3. Granula, welche dem Volumen und der Lage nach den eosinophilen Granula ganz ähnlich waren, welche aber eine entschieden violette Färbung zeigten (Taf. VII, Fig. 12—17), wurden in 5 Fällen gefunden: Urethritis gonorrh. 2, Osteoperiostitis 1, Panaritium 1, Furunkel 1.

4. Violett-Granula, wie sub. 3, deren einige mehr nach rosa (Taf. VII Fig. 13), andere mehr nach blau neigten, fand ich in 4 Fällen: Furunkel 3, Panaritium 1.

5. Fusion der eosinophilen Granula unter sich und eine sehr blasse Rosafärbung (Taf. VII, Fig. 44) fand sich in einem Falle von Panaritium, ferner in 2 Furunkeln, welche auch den unter 2 beschriebenen Befund zeigten.

H. Was die im Eiter vorgefundenen Mikroorganismen anbetrifft, habe ich zu berichten, daß keine besondere Färbungsmethode angewendet wurde; jedoch habe ich als zweckmäßig erachtet, ihre Gegenwart, Form, (Kokken) Quantität und Gruppierungsweise (traubenartige, Staphylokokken, oder kettenartige, Streptokokken) zu erwähnen; ich will noch hinzufügen, daß sie sich bei Anwendung der Methode Laurent blau färbten. Laurent[49] berichtet in dieser Hinsicht, daß sich, mit seiner Methode, alle Mikroorganismen färben. Alles was ich hierüber berichte, wurde ausschließlich bei Anwendung dieser Methode beobachtet.

Von 50 Fällen akuter eitriger Prozesse haben sich an allen Mikroorganismen nachweisen lassen. In 42 Fällen war eine mehr traubenartige

Anordnung (Staphylokokken) zu finden: Furunkel 12, Panaritien 10, Phlegmonen 7, Abscesse 5, Karbunkel 4, Mastitis 1, Osteoperiostitis 1, vereiterte Wunde der Haut 1, vereiterte atheromatöse Cyste 1.

In 5 Fällen war eine mehr kettenartige Anordnung (Streptokokken) wahrzunehmen: Pustel-Akne 2, Mastitis 1, Furunkel 1, Wunde der Haut 1.

In 3 Fällen zeigten sich Kokken, welche eine unregelmäßige Anordnung darboten: Urethritis gonorrh. 3.

Da eine Kontrolle mittelst Kulturen nicht ausgeführt wurde, haben diese Angaben über die Natur der Mikroorganismen nur bedingten Wert.

Eiter, aus chronischen infektiösen Prozessen gewonnen.

Ich bemerke, daß ich bei der Beschreibung des erlangten Befundes über den chronischen Eiter dieselben Grundideen verfolgte, wie bei der Beschreibung des Befundes über den akuten Eiter.

Der chronische Eiter wurde aus folgenden 40 chronischen infektiösen Prozessen entnommen: Tuberkulose der Lymphdrüsen 15, tuberkulöse Abscesse 12, tuberkulöse Osteoperiostitis 4, Tuberkulose der Gelenke 3, tuberkulöse Caries 2, tuberkulöse Osteomyelitis 2, Tuberkulose der Zunge 1, chronischer Absceß des Knies, präpatell. (Tuberkulose?) 1.

A. Makroskopische Charaktere des Eiters.

Wenig dicker Eiter in 32 Fällen: Abscesse 11, Tuberkulose der Lymphdrüsen 11, tuberkulöse Osteoperiostitis 4, tuberkulöse Osteomyelitis 2, Tuberkulose des Gelenks 2, tuberkulöse Caries 2.

Dicker Eiter in 8 Fällen: tuberkulöse Abscesse 2, Tuberkulose der Lymphdrüsen 4, Tuberkulose der Gelenke 1, Tuberkulose der Zunge 1.

B. Welche Art von weißen Blutkörperchen war numerisch mehr vertreten? In allen 40 Fällen die multinukleären Leukocyten mit polymorphem Kern. Es ist aber zu bemerken, daß in einem Falle von tuberkulöser Osteomyelitis des Oberschenkels (No. 15) zwar die multinukleären Leukocyten und die mit polymorphem Kern vorherrschten, daß aber auch zahlreiche sehr große Zellen, mit homogenem und basophilem Protoplasma und 3—5 kleinen, runden, stark blaugefärbten Kernen (Methode Laurent) vorkamen, nämlich Riesenzellen.

C. Lymphocyten.

In sehr spärlicher Anzahl in 22 Fällen: tuberkulöse Abscesse 8, Tuberkulose der Lymphdrüsen 4, Tuberkulose der Gelenke 3, tuberkulöse Osteomyelitis 2, tuberkulöse Osteoperiostitis 2, tuberkulöse Caries 2, Tuberkulose der Zunge 1.

In folgenden 18 Fällen wurden die Lymphocyten in größerer Anzahl vorgefunden als in der vorhergehenden Gruppe: Tuberkulose der Lymphdrüsen 11, tuberkulöse Abscesse 5, tuberkulöse Osteoperiostitis 2.

D. Leukocyten.

In 29 Fällen mit leichten Veränderungen: Tuberkulose der Lymphdrüsen 11, tuberkulöse Abscesse 10, tuberkulöse Osteoperiostitis 3, tuberkulöse Osteomyelitis 2, tuberkulöse Caries 2, Tuberkulose der Zunge 1.

In 11 Fällen mit schweren Veränderungen (Taf. VII, Fig. 53, 54): Tuberkulose der Lymphdrüsen 4, tuberkulöse Abscesse 3, Tuberkulose der Gelenke 3, tuberkulöse Osteoperiostitis 1.

In 14 Fällen ist es möglich gewesen festzustellen, ob die Alterationen des Kernes oder die des Protoplasmas vorherrschten.

In einem Falle herrschten diejenigen des Kernes (tuberkulöser Absceß des Rückens) vor. In 13 Fällen diejenigen des Protoplasmas: Tuberkulose der Lymphdrüsen 5, tuberkulöse Abscesse 5, Tuberkulose der Gelenke 2, tuberkulöse Osteoperiostitis 1.

E. Eosinophile Zellen.

In 19 Fällen wurden keine eosinophile Zellen vorgefunden: tuberkulöse Abscesse 10, Tuberkulose der Lymphdrüsen 6, Tuberkulose des Gelenks 2, tuberkulöse Caries 1.

In 21 Fällen wurden spärliche eosinophile Zellen wahrgenommen, nämlich: Tuberkulose der Lymphdrüsen 9, tuberkulöse Abscesse 3, tuberkulöse Osteoperiostitis 4, tuberkulöse Osteomyelitis 2, Tuberkulose der Zunge 1, Tuberkulose des Gelenks 1, tuberkulöse Caries 1.

F. Zellen mit basophilen Granula.

In folgenden 22 Fällen fand ich keine basophile Zelle vor: tuberkulöse Abscesse 12, Tuberkulose der Lymphdrüsen 6, Tuberkulose des Gelenks 3, tuberkulöse Osteoperiostitis 1.

In den übrigen 18 Fällen fand ich Zellen mit basophilen Granula vor, welche ihrem morphologischen Charakter nach, den zwei Typen von Zellen mit basophilen Granula entsprechen, die ich im akuten Eiter beobachtet hatte (wenig voluminöse und sehr voluminöse). Die Zellen mit basophilen Granula sind in spärlicher Anzahl in folgenden 9 Fällen vorgefunden worden: Tuberkulose der Lymphdrüsen 5, tuberkulöser Absceß 1 Tuberkulose der Zunge 1, tuberkulöse Osteoperiostitis 1, tuberkulöse Caries 1.

Die in Rede stehenden Zellen wurden in viel größerer Anzahl in den folgenden 50 Fällen vorgefunden: Tuberkulose der Lymphdrüsen 4, tuberkulöse Osteomyelitis 2, tuberkulöse Osteoperiostitis 2, tuberkulöse Caries 1.

G. In 37 Fällen wurde kein Farbenwechsel bei den Granula der granulierten Leukocyten wahrgenommen. In den folgenden 3 Fällen dagegen bemerkte man Zellen, deren Protoplasma Granula enthielt, welche, dem Volumen und der Lage nach, den eosinophilen ganz ähnlich waren, welche aber eine entschiedene violette Färbung zeigten (Methode Laurent): Tuberkulose der Lymphdrüsen 2, tuberkulöse Osteoperiostitis des Radius 1.

H. Bezüglich der Mikroorganismen habe ich zu berichten, daß solche in 34 Fällen nicht nachzuweisen waren. Staphylokokken wurden in 3 Fällen vorgefunden: Tuberkulose der Lymphdrüsen 3 Fälle. Streptokokken wurden in 3 Fällen vorgefunden: tuberkulöser Absceß 1, tuberkulöse Caries 1, tuberkulöse Osteomyelitis des Metacarp. 1.

Um besser den mit dem akuten Eiter erlangten Befund mit dem Befunde an chronischem Eiter vergleichen zu können, resumiere ich kurz in besonderer Tabelle, indem ich die Ziffern im Centesimalverhältnis angebe:

Akuter Eiter.	Chronischer Eiter.
Wenig dicker Eiter in 10 pCt. der Fälle. Dicker Eiter in 90 „	80 pCt. 20 „
Es herrschen die multinukleären Leukocyten bedeutend vor 100 pCt.	100 pCt.
Leukocyten: leichte Alterationen 84 pCt. schwere „ 16 „ Vorherrschen: d. Alter. d. Kernes 62 „ } in 21 Fällen d. Alter. d. Protoplasmas 38 „ }	72 pCt. 28 „ 7 „ } in 14 Fällen 93 „ }
Eosinophile Zellen. Keine eosinophile Zellen 12 pCt. Spärliche eosinophile Zellen 64 „ } 88 pCt. Zahlreiche „ „ 18 „ Sehr zahlreiche „ „ 4 „ Höchst zahlreiche „ „ 2 „	48 pCt. 52 „
Zellen mit basophilen Granula. Keine Zelle mit basophilen Granula 52 pCt. Zellen mit „ „ 48 „	55 pCt. 45 „
Granulierte Leukocyten mit Farbenwechsel. Kein Farbenwechsel der Granula 66 pCt. Verschiedener Farbenwechsel 34 „	92 pCt. 8 „
Mikroorganismen. Keine Mikroorganismen 0 pCt. Staphylokokken 84 „ Streptokokken 10 „ Kokken 6 „	85 pCt. 7,5 „ 7,5 „

I. Die makroskopischen Charaktere des Eiters.

Der Eiter war weniger konsistent in 80 pCt. der chronischen Fälle und konsistenter in 90 pCt. der akuten Fälle.

Der von mir wahrgenommene makroskopische Befund findet seine Erklärung in den Ogstonschen Untersuchungen (cit. von Lemière, S. 51[51]). Ogston[63] hat die Eiterkörperchen von 10 warmen und 10 kalten Abscessen gezählt. Er fand, daß im Durchschnitt bei warmen Abscessen 916 775 Zellenelemente pro cmm enthalten sind; in den kalten 395 500 im Durchschnitt.

Chelchowski[18] prüfte in 20 Fällen von eitrigen Prozessen die Eiterkörperchen, indem er sich des Apparates Malassez-Verik bediente. Die Zahl schwankte zwischen 400 000 und 1 600 000 pro cmm. Im tuberkulösem Eiter fand er 400 000 Zellenelemente pro cmm vor. Der Verfasser unterscheidet einen Eiter reich an Körperchen (über 1 Million pro cmm) und einen an Körperchen weniger reichen Eiter (unter 1 Million pro cmm), und hat die erste Sorte in den akuten eitrigen Herden und die zweite Sorte in den chronischen eitrigen, tuberkulösen sowie auch in einigen Phlegmonen und Lymphangiten vorgefunden.

II. Eiterzellen.

Trotz der bemerkenswerten Beiträge der letztverflossenen Jahre zur Kenntnis des eitrigen Entzündungsprozesses und trotz aller Fortschritte auf dem Gebiete der Morphologie und Biologie der verschiedenen Zellenelemente, dauert der Streit über Art und Ursprung der Elemente zur Bildung des eitrigen Exsudates immer noch fort.

Die verschiedenen einschlägigen Theorien kann man in folgende drei Sätze kurz zusammenfassen:

1. An der Bildung des Eiters nehmen vorzugsweise oder mindestens in beträchtlichem Maße, die fixen Elemente des Bindegewebes, bezw. deren Derivate durch Proliferation, Teil. (Theorie Virchows[80] mehr oder weniger modifiziert.)

2. Außer den weißen Blutkörperchen nehmen auch an der Bildung des Eiters die Klasmatocyten Teil (Theorie Ranviers[68–69]).

3. Zur Bildung des Eiters tragen ausschließlich die weißen, aus den Gefäßen ausgewanderten, Blutzellen bei; es können zwar andere Elemente darunter gemengt sein (Bindegewebszellen u. s. w.), sie müssen aber als zufällige Elemente, nicht als Eiterkörperchen betrachtet werden (Theorie Cohnheims[16–17]).

A. Zu den Anhängern der I. Theorie gehören namentlich Stricker[76] und Grawitz[32-37].

Strickers Lehre[76] über den eitrigen Entzündungsprozeß wird in der Monographie von J. Weiß[84] mit besonderen geschichtlichen Rückblicken, sowie mit reichhaltigen Einzelheiten eingehend resumiert. Deswegen beschränke ich mich darauf, hervorzuheben, daß Stricker den Leukocyten eine untergeordnete Rolle zuschreibt.

Grawitzs Theorie[32-37] nähert sich zwar der vorhergehenden, unterscheidet sich jedoch durch einige Charakterzüge. Sie war Gegenstand einer langen Serie von Arbeiten von Grawitz selbst und seinen Schülern, sowie einer Serie von Kritiken und speziellen Kontrollarbeiten seitens anderer Forscher. Ich darf das als bekannt voraussetzen.

Auch Cornil[19] scheint in seiner Beschreibung der pathologischen Anatomie der Phlegmone anzunehmen, daß die Bindegewebszellen an der Eiterbildung teilnehmen.

B. Theorie der Klasmatocyten. Im Jahre 1890 beschrieb Ranvier[67] Zellenelemente, welche sich im Bindegewebe der Aponeurosis femoralis des Frosches befinden und welche infolge einer Behandlung mit Osmiumsäure und mit Methylviolett 5B, bestimmte morphologische Charaktere zeigten. Diese Elemente mit ovalem oder unregelmäßigem Kern und mit einem granulierten Protoplasma, sind mit mehr oder weniger verästelten Ausläufern versehen, welche in stumpfe Spitzen auslaufen, ohne jedoch miteinander zu anastomosieren. Durch solche Behandlung färbt sich der Zellenleib stark und nimmt einen rosigen Schimmer an, während sich der Kern blau färbt.

Ranvier bewies die Gegenwart der Zellen, die er „Klasmatocyten“ nennt, und zwar im Bindegewebe der Amphibien und der Säugetiere, sprach ihnen jedoch jede migratorische Eigenschaft ab.

Nach Ranvier[67] haben die Klasmatocyten ihren Ursprung in den Leukocyten des Blutes; nachdem diese Leukocyten in normalem Zustande aus den Blutgefäßen ausgewandert sind, nisten sie sich in den Spalten des Bindegewebes ein, und ändern

dort ihre ursprünglichen morphologischen und funktionellen Eigenschaften. In der Tat transformieren sie sich da in Elemente, die mit einem einzigen Kern und verästelten Ausläufern versehen sind; aus wandernden sind sie zu fixen Zellen geworden.

Ranvier schrieb nun diesen Elementen eine große Wichtigkeit bei der Eiterbildung zu[68, 69] und sagte, daß sie die Hauptquelle der Eiterung bilden. Das Phänomen der Diapedesis wäre für sich allein ungenügend, um eine so große Anzahl von Eiterzellen zu erklären.

Bei Einwirkung von Entzündungsreizmitteln vermehren sich die Klasmatocyten durch direkte Teilung, transformieren sich dann an Ort und Stelle in runde Zellen und kehren somit zu ihrer ursprünglichen Form von Leukocyten zurück. Nach solcher Transformation bilden sie dann die Elemente des Eiters. Diese Elemente sind einzig durch die neugebildeten Klasmatocyten und durch die Leukocyten dargestellt.

Ranviers Behauptungen wurden aber von keinem anderen Untersucher bestätigt, und es fand seine Theorie über den eitrigen Entzündungsprozeß, soviel mir bekannt ist, keine Anhänger.

Schreiber und Neumann[74] zogen aus ihren Untersuchungen, welche bezweckten, Ranviers Ergebnisse zu kontrollieren, den Schluß, daß die Klasmatocyten mit den Mastzellen identisch sind und keinen Anteil au der Bildung von Eiterkörperchen nehmen.

Marchand[54, 55] leugnet die Identität der Klasmatocyten mit den Mastzellen, wie das Schreiber und Neumann annehmen, und schreibt ihnen die Wichtigkeit nicht zu, die Ranvier ihnen zugeschrieben hat, gibt aber zu, daß die Klasmatocyten Bindegewebselementen und Adventitialzellen der Gefäße gleichwertig seien, und ferner, daß sie in den Entzündungsprozessen eine große Bedeutung aus dem Grunde erlangen, weil sie zu einer aktiven Proliferation gereizt werden; unter solchen Bedingungen erzeugen diese Zellen durch Karyokinesis manchmal große protoplasmareiche und bisweilen mit Ausläufern versehene Elemente, und manchmal kleinere, uninukleäre, den Lymphocyten ähnliche und phagocytäre Eigenschaften besitzende Zellenelemente (leukocytoide Zellen); von diesen zwei letzteren Kategorien von morphologisch verschiedenen Elementen, wird die zweite als aus der

ersten herstammend betrachtet, und zwar, da man darunter verschiedene Übergangsformen treffen kann, durch mitotische Teilungen.

Marchand[55] leugnet, der Meinung Ranviers entgegen, daß die Klasmatocyten Eiterkörperchen erzeugen können.

C. Vertreter der von mir erwähnten III. Theorie, welche die ursprüngliche Theorie von Cohnheim vertritt, sind, abgesehen von den Arbeiten dieses Forschers[16,17], Leber[50], Ziegler[88,89], Weigert[82,83], Ribbert[70-72], Marchand[53-56] u. a. Auch diese Arbeiten dürfen als bekannt vorausgesetzt werden.

Es sei mir jedoch noch gestattet auf die Arbeiten einiger Autoren speziell hinzuweisen.

Hohnfeldt[40], welcher unter der Leitung von Baumgarten die Histogenese der Abscesse, welche sich, durch die Wirkung der Staphylokokken im Bindegewebe bilden, untersucht hat, betont, daß die Zellenelemente, welche den Eiter bilden, nur durch die Leukocyten des Blutes vertreten sind, welche meistens der multinukleären Sorte angehören. Er verwahrt sich dagegen, daß die Bindegewebszellen Teil daran nehmen.

Es ist wahr, sagt Hohnfeldt, daß in einem vorgerückten Stadium des Eiterungsprozesses die fixen Zellen des Bindegewebes eine starke Proliferationstätigkeit entwickeln; diese Tätigkeit aber, weit davon entfernt, zur Bildung des Eiters zu führen, hat wahrscheinlich einen regenerativen Charakter.

Auch Ribbert[70-72] bestätigt Hohnfeldts Resultate und leugnet jede Teilnahme der Gewebselemente an dem Phänomen der Eiterung; er interpretiert die Gewebsproliferation als einen Prozeß wahrscheinlich regenerativer Art.

Marchand[53] fand, daß die neugebildeten Zellen der Bindegewebselemente (Zellen des Granulationsgewebes) einige Charaktere der Ähnlichkeit mit den Leukocyten darbieten, unter anderem die Kontraktions- und Lokomotionsfähigkeit (die Fähigkeit sich zu kontrahieren und sich zu bewegen [migrierende Bindegewebszellen]). Dieser Forscher leugnet aber, daß sich solche Zellen in Eiterzellen umwandeln können.

Unter Marchands Leitung hat auch Bardenheuer[11] einen eitrigen Entzündungsprozeß bei Kaninchen durch subkutane In-

jektion von Terpenthinöl hervorgerufen. Das Ergebnis seiner Beobachtungen lautet: Zur Bildung der Eiterkörperchen tragen ausschließlich die weißen, aus den Gefäßen emigrierten Blutzellen bei; im Entzündungsherde bemerkt man karyokinetische Figuren an den fixen Elementen des Bindegewebes. Den neugebildeten Bindegewebselementen muß man eine regenerative Bedeutung beimessen; morphologisch und ihrer Funktion nach sind sie von den Eiterzellen verschieden. Die neugebildeten Elemente beladen sich mit den Zerfallsprodukten der Leukocyten, welche größtenteils während des Eiterungsprozesses zu Grunde gegangen sind.

Kronacher[48] sagt, daß die Eiterbildung nicht ausschließlich den Leukocyten zusteht, daß aber die Eiterzellen Leukocyten sind; es versteht sich, fügt er hinzu, daß außer diesen Elementen auch degenerierte Zellen anderen Ursprungs im Eiter vorkommen. Grawitz[36, 37] Theorie der „Schlummerzellen", wurde durch Yamagiva[86] im Virchowschen Laboratorium kontrolliert. Yamagiva[86] kam zu dem Schlusse, daß jene leukocytären Elemente, welche von Grawitz als Schlummerzellen betrachtet worden sind, für echte, aus den Blutgefäßen emigrierte Leukocyten gehalten werden müssen, und zwar auf Grund der Örtlichkeit, wo sie sich anhäufen, der Struktur ihres Kernes u. s. w.

Auch Goecke[31] hat in seinen Untersuchungen über die experimentelle Entzündung der Hornhaut bei Fröschen und bei Tauben keinen Befund zur Unterstützung der Grawitzschen Theorie gefunden.

Es wurde oben ausgeführt, daß in allen von mir untersuchten Fällen von Eiter (akutem oder chronischem) die multinukleären Leukocyten und die mit polymorphem Kern über alle anderen Elemente vorherrschten. Grawitz[35] weist auf die Schwierigkeit hin, die Leukocyten von den Teilungsprodukten der Bindegewebszellen zu unterscheiden. Grawitz bemerkte, daß sich in den eitrigen Entzündungsherden Zellen befinden, welche wegen ihres polymorphen Kernes und anderer Charaktere Ähnlichkeit mit den Leukocyten haben, daß sie aber im Gegenteil in die Kategorie der Bindegewebszellen eingereiht werden müßten.

Auch Marchand[53-56] beschrieb, wie ich schon erwähnt

habe, solche junge Elemente des Bindegewebes in den Entzündungsherden, als den Leukocyten sehr ähnlich: sie sind ihrer phagocytären Fähigkeiten wegen auch unter dem Namen von großen Phagocyten, Makrophagen oder Bindegewebs-Phagocyten, bekannt. Bei der Unterscheidung des Leukocyten von einer jungen Bindegewebszelle verdient, wenn es sich um menschlichen Eiter handelt, außer der Form und der Anzahl der Kerne, auch die Gegenwart von neutrophilen Granulationen (welche ein Charakteristikum der Leukocyten mit polymorphem Kern sind) Berücksichtigung (Methode der triaciden Mischung und Methode der dreifachen Glycerinmischung: Aurantia + Indulin + Eosin), solange neutrophile Granulation in Zellen anderer Provenienz nicht nachgewiesen ist.

Gegenüber der Annahme von Grawitz[35], daß sich bei eitrig infiltrierten Gewebsstücken neugebildete Gewebszellen manchmal in größerer Anzahl als die Leukocyten befinden, muß ich auf die Tatsache hinweisen, daß in allen von mir untersuchten Fällen die Leukocyten mit neutrophilen Granula bedeutend vorherrschten.

Zwei andere Sorten von Elementen, die ich in meinen Präparaten vorgefunden habe, bieten jedoch eine größere Schwierigkeit hinsichtlich der Deutung ihres Ursprunges; ich meine damit die Lymphocyten und die Zellen mit basophilen Granula.

Was die Lymphocyten des Blutes anbelangt, welche sich in den Geweben außerhalb der Blutgefäße finden, so wissen wir, daß es schwer ist, sie von anderen ihnen ähnlichen Elementen (histiogenen Ursprungs) zu unterscheiden (Grawitz[36], Marchand[53-56], Ziegler[88]).

Indem Pappenheim[64] betont, daß die Wanderfähigket der Lymphocyten des Blutes noch nicht nachgewiesen worden ist, scheint er die Meinung zu teilen, als ob jene nicht granulierten, uninukleären Zellen (lymphoide Elemente oder Leukocytoiden von Marchand), welche sich in dem eitrigen Exsudat befinden, histogenen Ursprungs seien.

Hinsichtlich der Fähigkeit der Lymphocyten, Bewegungen auszuführen, sagt Jolly[45], daß sie, wenn sie im Blute und in der Lymphe untersucht werden, nicht immer wahrnehmbare Bewegungen zeigen, und daß diese Bewegungen, falls solche vor-

kommen, wenig ausgedehnt sind. Hirschfeld hat neuerdings mit dem Deetjenschen Verfahren amöboide Bewegungen der Lymphocyten nachgewiesen.

Auf Grund von Experimenten an Meerschweinchen hielt sich neulich Almkvist[1] zu dem Schluß berechtigt, daß die Lymphocyten des Blutes so gut wie die uni- und multinukleären Leukocyten chemotaktische Eigenschaften und Wanderfähigkeit besitzen; diese Eigenschaften sollen aber bei den Lymphocyten weniger als bei den multinukleären Leukocyten entwickelt sein. Das würde auch die Tatsache erklären, daß das numerische Verhältnis zwischen Lymphocyten und multinukleären Leukocyten im Eiter ein ganz andres ist, als das Verhältnis der Lymphocyten und multinukleären Leukocyten im Blute; im Vergleiche zu den Leukocyten sind die Lymphocyten des Eiters weniger zahlreich als die Lymphocyten, die sich im Blute befinden. Dieses durch Pappenheim[64] für den Eiter der akuten Urethritis gonorrhoica konstatierte Verhältnis habe ich auch in allen von mir untersuchten Fällen wahrgenommen.

In Anbetracht der Almkvistschen Untersuchungen[1] spricht die Konstatierung eines solchen Verhältnisses, wie es mir scheint, so sehr zu Ungunsten des hämatogenen Ursprungs der besagten uninukleären Zellen, wie dies Pappenheim[64] will.

Ribbert[71] scheint nicht diese Elemente als aus den Gefäßen emigriert zu betrachten, er erklärt aber auch nicht, daß ihr Ursprung im Bindegewebe zu suchen ist; er läßt sie vielmehr aus Herden von lymphoider Struktur herstammen, welche mit den Lymphknötchen gleichbedeutend sein mögen, und sich auch im normalen Zustande in den verschiedenen Geweben ausgestreut befinden (Arnold[7]).

Diese Elemente würden die sogenannte kleinzellige Infiltration bilden.

Baumgarten[13] betrachtet die in Rede stehenden Elemente als farblose, aus den Blutgefäßen ausgewanderte Blutzellen.

Bei voller Anerkennung der großen Schwierigkeiten bei der Feststellung des Ursprungs solcher Elemente, bin ich geneigt, diese Elemente als Lymphocyten hämatogenen Ursprungs zu betrachten.

Auch über die Natur und den Ursprung der Zellen mit

basophilen Granula, die ich in etwa der Hälfte der akuten und chronischen Eiterungsfälle vorgefunden habe, ist es schwierig sich auszusprechen.

Tatsächlich zeigten auch die „wenig voluminösen Zellen mit basophilen Granula“ bei der Behandlungsmethode von Unna (polychr. Methylenblau) eine violet-blaue Granulation; sie verhielten sich etwas anders als die Plasmazellen von Unna, welche bei derselben Behandlungsmethode eine blaue Färbung ihrer Granula zeigen müßten; und sie offenbarten sich auch nicht als Mastzellen, deren Granula bei einer solchen Behandlung sich hätten rot färben müssen.

Mit der Methode von Laurent färbten sich die Granulasolcher Zellen manchmal mehr, manchmal weniger blau; sie erwiesen sich also basophil, ohne die Erscheinung der Metachromasie zu zeigen.

In einigen solcher Elemente bemerkte man, wie ich schon berichtet habe, gröbere (dickere) und feinere Granula; dies könnte als ein Zeichen der Degeneration betrachtet werden.

Ich bin geneigt, „die sehr voluminösen Zellen mit basophilen Granula“, welche hinsichtlich der morphologischen und tinktoriellen Charaktere der Granula, vielfache Übereinstimmungen mit den vorhergehenden darbieten, als gleicher Art zu betrachten; jedoch im Zustande einer Degeneration befindlich; außer der Quellung des Protoplasmas und außer dem Verschwinden des Kernes kommt auch noch eine Art von hydropischem Zustand der Zelle, welche deswegen merklich voluminöser erscheint, hinzu (Fig. 26, 29).

Es ergibt sich hieraus, daß alle besagten Elemente unbestimmte morphologische Charaktere darbieten; dürfte ich wagen, eine Deutung auszusprechen, so scheint es mir, daß sie als „Plasmazellen“ oder „Mastzellen“ mit mehr oder weniger abnormen strukturellen und tinktoriellen Charakteren (nämlich: Volumenalterationen der Granula, abnorme Reaktion bei bebestimmten Farbstoffen, polychr. Methylenblau, ausbleibender Metrachromasie u. s. w.) betrachtet werden könnten.

Ich erachte es als überflüssig, hier auf die differenziellen morphologischen Eigenschaften der besagten Zellen und auf ihren hämatogenen oder histiogenen Ursprung näher einzugehen, weil dieser Punkt schon in den Arbeiten von Unna[79], Joannovics[44],

v. Marschallkó[57], Ehrlich[22], Pappenheim[66], Marchand[58] und Schlesinger[73] behandelt worden ist und weil es mir nicht möglich wäre, etwas bestimmtes bezüglich Natur und Ursprung der in Frage stehenden Zellen anzugeben. Ich ziehe also vor, mich auf die objektive Beschreibung der obenerwähnten Elemente einzuschränken und jede Deutung hierüber, wenigstens vorläufig, zu unterlassen.

Jedoch möchte ich folgende Bemerkung hinzufügen: Die Tatsache, daß die fraglichen Zellen nur in der Hälfte der von mir untersuchten akuten und chronischen Eiterungsfälle vorgefunden worden sind, würde mich veranlassen, anzunehmen, daß sie Elemente sind, welche sich zufällig mit dem Eiter mischen, ohne jedoch den Charakter und die Bedeutung von Eiterkörperchen zu haben, genau so wie sich mit dem Eiterexsudat epitheliale Zellen zufälligerweise mischen.

Es möge hinzugefügt werden, daß durch die Untersuchungen von v. Marschalkó[57] und Arnold[5] nachgewiesen wurde, daß manche Leukocyten basophile Granula enthalten, und daß daher, wenn man eine basophile Granulation in einer Zelle findet, man deswegen nicht berechtigt ist daraus zu schließen, daß diese Zelle kein Leukocyt sein kann (Arnold[5]).

Auf Grund des obigen Befundes und der besagten Bemerkungen komme ich zu dem Schlusse: Zur Bildung des Eiters, sowohl bei akuten als auch bei chronischen Prozessen, tragen vorherrschend die weißen aus den Gefäßen emigrierten Blutelemente bei, unter diesen herrschen immer, und zwar merklich, die multinukleären Leukocyten und die mit polymorphen Kernen vor.

Die Lymphocyten sind numerisch vielleicht reicher in dem Eiter aus chronischen tuberkulösen Prozessen, als in dem Eiter aus akuten Prozessen vertreten.

In etwa der Hälfte der Fälle sind darin Elemente von zweifelhaftem Ursprung zu finden, welche man gerade ihrer unbeständigen Gegenwart wegen als zufällige Elemente des Eiters betrachten müßte.

III. Eosinophile Zellen.

In Anbetracht der Bedeutung, welche diesem Elemente, speziell auf dem Gebiete der Pathologie, beigemessen worden ist,

habe ich es als zweckmäßig erachtet, mich damit in besonderer Weise zu befassen.

Die Elemente sind bereits Gegenstand der Untersuchung vieler Forscher, welche zum Teil von verschiedenen Gesichtspunkten ausgingen, gewesen.

Gegenwart und Bedeutung der eosinophilen Zellen im Blute, im normalen und pathologischen Zustande, wurden bereits geprüft (Zappert[87], Neusser[61], Wolff[85], Joseph[46] u. s. w.), im Auswurf von verschiedenen Lungenkrankheiten (Fink[26], Teichmüller[78], Fuchs[29] u. a.), im Eiter der Gonorrhoe (Vorbach[81], Janowski[41] u. s. w.), in Tumoren (Goldmann[32], Feldbausch[25] u. a.).

Die Bibliographie dieses Gegenstandes ist eingehend in zwei neuen Arbeiten von Wolff[85] und Noeßke[62] behandelt worden. Ligonzaut[53] hat auch außer der einschlägigen Literatur alles gesammelt und erläutert, was bis zur Veröffentlichung seiner Arbeit (1894) hinsichtlich der histochemischen Charaktere der eosinophilen Zellen, ihres Ursprunges, ihrer Reproduktionsweise, ihrer Wichtigkeit und ihres diagnostischen Wertes in den verschiedenen Krankheiten geschrieben worden ist.

Nachdem Wolff[85] alle absoluten und relativen Daten bezüglich der eosinophilen Zellen angeführt hat, welche sich im Blute von Patienten vorfinden, die mit verschiedenen Krankheiten behaftet sind (Psoriasis, Asthma bronchiale, Heufieber, Gonorrhoe u. s. w), kommt er zu dem Schlusse, daß sich die eosinophilen Zellen sehr unbeständig und verschiedenartig verhalten und einen geringen diagnostischen Wert besitzen.

Noeßke[62] hat das Verhalten der eosinophilen Zellen in akuten und chronischen tuberkulösen Prozessen, auf experimentalem Wege bei Tieren, in lokalisierten, experimentalen, tuberkulösen Prozessen bei Menschen, in den verschiedenen Formen der spontanen Tuberkulose bei Menschen, sowie in den experimentalen und klinischen Pyämien und Septikämien, schließlich in den verschiedenen Formen von gutartigen und bösartigen Geschwülsten studiert. Derselbe fand, daß die eosinophilen Zellen in beträchtlicher Anzahl in den Eingeweiden (hauptsächlich in der Niere) jener Tiere (Kaninchen, Mäusen, Katzen u. s. w.) vorkommen, bei welchen vor kurzer Zeit eine intraarterielle In-

jektion von virulenten Tuberkelbazillen vorgenommen worden war. In diesen Fällen stimmt der Reichtum der eosinophilen Zellen in der Niere mit der strahlenförmigen Disposition der Tuberkelbazillen in der Niere selbst überein.

Nach den vorhergehenden Beobachtungen von Friedrich und demselben Verfasser[27, 28] würde eine solche Disposition des Tuberkelbazillus in den Geweben auf eine gewisse Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen die tuberkulöse Infektion hinweisen. In den Fällen von experimentaler, langdauernder Tuberkulose wurden nur spärliche eosinophile Zellen vorgefunden, und zwar nur in jenen Örtlichkeiten, an denen die Alterationen der Granula nicht so sehr bedeutend sind; in diesen Fällen fehlt die strahlenförmige Disposition des Tuberkelbazillus. Solche Beobachtungen wurden durch Noeßke auch für die lokalisierte Tuberkulose, — sei es bei Menschen, sei es bei Tieren —, sowie auch für die chronische Tuberkulose des Menschen bestätigt. In akuten eitrigen Infektionen dagegen, in den durch Staphylokokken und durch Streptokokken (bei Menschen und Tieren) hervorgerufenen Pyämien hat Noeßke niemals in den verschiedenen Organen (Niere, Leber, Lunge u. s. w.) eine bemerkenswerte Anzahl von eosinophilen Zellen vorgefunden.

Noeßke schreibt ein solches Ergebnis der Tatsache zu, daß solch schwere akute Infektionsprozesse einen sehr stürmischen Verlauf haben und einen raschen Verfall der Kräfte und des Organismus mit sich bringen, bez. verursachen. Dieser Forscher schließt mit dem Urteil, daß die eosinophilen Zellen ein Verteidigungsmittel, eine Wehrkraft des Organismus gegen Infektionsstoffe vorstellen, und daß sie in dieser Hinsicht eine größere Bedeutung als die neutrophilen multinukleären Leukocyten haben. Ihre schützende Gewalt entspringt aber nicht aus einer phagocytären Aktion, sondern aus der Sekretion einer den Bakterien schädlichen Substanz seitens des Zellenleibes.

Bezugnehmend auf das Ergebnis unserer Beobachtungen sei ferner bemerkt:

Im akuten Eiter wurde die Abwesenheit von eosinophilen Zellen in 12 pCt. der Fälle wahrgenommen; während in dem chronischen Eiter solche Abwesenheit 48 pCt. Die eosinophilen Zellen waren spärlich in 64 pCt. der Fälle (akuter Eiter); in

24 pCt. der Fälle wurden sie in beträchtlicherer Anzahl vorgefunden; spärlich waren sie aber in den Fällen von chronischem Eiter. Obwohl ich diesem Verhalten der eosinophilen Zellen keine übermäßige Bedeutung beimesse, so scheint es mir doch, daß dasselbe einen gewissen Wert hat. Selbstverständlich muß man auch andere Faktoren berücksichtigen, wenn es sich darum handelt, einen akuten von einem chronischen Eiter zu unterscheiden.

Bekanntlich ist die Funktion, bez. die Aufgabe der eosinophilen Elemente noch nicht klar; der größte Teil der Forscher schreibt aber diesen Elementen eine schützende Aufgabe gegen pathogene Mikroorganismen zu, eine Aufgabe, welche, nach der Ansicht mehrerer Verfasser (Noeßke[62], Marwedel[58], Hankin[38], Kanthack und Hardy[47]), die eosinophilen Zellen energischer als die Leukocyten auszuüben wissen.

Nach gewissen Autoren (Metschnikoff[59], Leber[50], Lemière[51], Ribbert[70], Marwedel[58] u. a.) wird die schützende Aufgabe durch die phagocytäre Eigenschaft besagter Elemente vollbracht; nach anderen dagegen (Buchner[15], Ehrlich[23], Hankin[38], Bail[10], Noeßke[62], Denys[20] u. a.) geschieht dies durch die Sekretion einer bakterientödtenden Substanz seitens ihres Zellenleibes.

Nach Erwähnung dieser Tatsachen und mit der nötigen Vorsicht bei deren Anwendung glaube ich, daß unser Befund einer gewissen Bedeutung nicht entbehrt. Dieser Befund würde uns den Nachweis erbringen, daß die durch die eosinophilen Elemente dargestellten schützenden Kräfte fast beständig bei akuten eitrigen Infektionsprozessen, seltener und schwächer bei chronischen, eitrigen, infektiösen Prozessen entwickelt werden.

Die oben gemachte Bemerkung, auf welche ich nochmals zurückkommen werde, daß nämlich die eosinophilen Elemente Degenerationserscheinungen verhältnismäßig weniger häufig und weniger intensiv als die anderen Elemente des Eiters darbieten, kann zu Gunsten der Auffassung geltend gemacht werden, welche den eosinophilen Zellen eine größere und energischere Schutzkraft, zum Heil des Organismus und gegen die Infektionsagentien, zuschreibt.

Die Thatsache alsdann, daß ich niemals Kokken in den

eosinophilen Zellen eingeschlossen, wohl aber solche in den Leukocyten mit neutrophilen Granula vorgefunden habe, würde nicht zu Gunsten der phagocytären Funktionen solcher Elemente sprechen; dieser Befund wurde auch von Vorbach[81] und Noeßke[62] beschrieben.

Hier möchte ich noch besonders auf einen Fall von Urethritis blenorrhagica hinweisen, welcher 4 Wochen dauerte. Die Anzahl der darin vorgefundenen eosinophilen Zellen in dem Eiter der Urethritis blenorrhagica ist sehr bemerkenswert und erreicht ihren höchsten Punkt in der 3. Woche nach Beginn des Prozesses. Betreffs der Granulation der eosinophilen Zellen will ich hervorheben, daß ich in einigen Fällen eine Verschiedenheit der Färbung an den Granula einer und derselben eosinophilen Zelle, bezw. von den Granula einer Zelle erlittenen Farbenwechsel bemerkte, während sich die Granula durch alle ihre sonstigen Merkmale (Form, Volumen, Anzahl, Verteilung) als solche von ursprünglich eosinophiler Natur erwiesen.

Unter verschiedenartigen Bedingungen ist diese Tatsache schon von anderen Autoren beobachtet worden (Ehrlich[23], Arnold[6], H. F. Müller[60], Bettmann[13], Hesse[39], E. Schwalbe und Solley[75], und bezüglich ihrer Deutung glaube ich nichts besseres tun zu können, als Arnolds Betrachtungen[6] anzuführen;

1. Der Farbenwechsel ist der Ausdruck einer den verschiedenen Entwicklungsphasen der Granula entsprechenden Änderung der physikalischen oder chemischen Eigenschaften bezw. beider. (Ehrlich bezeichnet diese Vorgänge als „Reifung“).

2. Die Granula ändern bei der regressiven Metamorphose ihre Eigenschaften, indem z. B. früher acidophile im Verlauf der Degeneration basophile Eigenschaften annehmen.

3. Es treten in den Zellen infolge von Stoffwechselvorgängen Granula auf, welche während des Vollzugs der ersteren ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften ändern, z. B. aus basophilen zu acidophilen werden oder umgekehrt.

D. h. der Farbenwechsel der Granula ist mit der Änderung des Funktionszustandes der Zelle eng verbunden.

Der an den eosinophilen Zellen des Eiters beobachtete Farbenwechsel ist wohl als die Folge einer regressiven Metamorphose zu betrachten, der die eosinophilen Granula zur Beute fallen.

Ich fasse die Ergebnisse dahin zusammen:

In dem aus akuten infektiösen Prozessen gewonnenen Eiter (gewöhnliche pyogene Kokken) befinden sich sehr oft (88 pCt. der Fälle) eosinophile Zellen; in dem aus chronischen infektiösen Prozessen gewonnenen Eiter dagegen (granulo-fungösem Eiter) sind die eosinophilen Zellen seltener (52 pCt. der Fälle), und hier sind sie überhaupt weniger zahlreich, als in Fällen von akutem Eiter.

Die Alterationen, welche die eosinophilen Zellen des Eiters erleiden, sind im Verhältnis weniger intensiv, als die Alterationen, welche man bei den Leukocyten mit neutrophilen Granula wahrnimmt.

Die Gegenwart von Kokken in eosinophilen Elementen ist niemals konstatiert worden; eine solche Erscheinung ist dagegen sehr oft bei den multinukleären Leukocyten und bei denen mit polymorphem Kern festgestellt worden.

Das Phänomen des Farbenwechsels der eosinophilen Granula ist vielleicht durch regressive Metamorphosen verursacht, welche das Zellenelement treffen.

IV. Regressive Metamorphosen der Eiterzellen.

Im Protoplasma der multinukleären und polymorphkernigen Leukocyten offenbaren sich die regressiven Prozesse meistens durch die Bildung von kleinen Vakuolen, welche an Zahl, Ausdehnung u. s. w. variieren Fig. 38, 39, 45—48), sowie durch eine Verminderung der Fähigkeit Farbstoffe aufzunehmen und manchmal durch einen unregelmäßigen Kontur des Protoplasmas (Fig. 45—47).

Hinsichtlich des Kernes dieser Elemente wurden darin karyorrhektische Prozesse von verschiedener Intensität bemerkt; durch die Triacid-Mischung von Ehrlich werden im Kerne kleine, schwarze Punkte wahrnehmbar, welche das Produkt einer unregelmäßigen, anormalen Verteilung der chromatischen Substanz des Kernes zu sein scheinen (Fig. 53, 54).

Dieser Fund dürfte demjenigen Janowskis[43] entsprechen, welcher Chromatinkügelchen im Kerne und im Protoplasma fand, die er für Produkte eines chromatolytischen Prozesses des Kernes hält. Der Auffassung Janowskis[43], daß die Vielheit der Kerne

in einer Eiterzelle als ein Phänomen der Degeneration der Zelle selbst zu betrachten ist, kann ich nicht beipflichten.

Es ist bekannt, daß sich im Blut auch unter normalen Verhältnissen neutrophil granulierte Leukocyten mit mehr als einem Kern (Ehrlich[32]) befinden; obengesagte Deutung stimmt auch nicht mit den von Arnold[3] beobachteten Tatsachen überein, welcher an den multinukleären Leukocyten amöboide, lebhafte Bewegungen wahrnahm, regressive Prozesse hat er weder am Kerne, noch am Protoplasma von solchen Zellen beobachtet; nichts berechtigt uns also, solche multinukleären Leukocyten als Elemente, die der Rückbildung anheimgefallen waren, zu betrachten.

Selbstverständlich bin ich weit entfernt davon, zu leugnen, daß manchmal die Vielheit der Kerne der Ausdruck einer Alteration des Kernes selbst sein kann; es scheint mir aber, daß man, um zu einem solchen Schlusse zu kommen, außer der Zahl der Kerne auch deren Struktur berücksichtigen muß und einen degenerativen Prozeß nur in dem Falle annehmen darf, wenn die Struktur anomale Beschaffenheit zeigt.

Was die „Zellen mit basophilen Granula" anbetrifft, so habe ich bei einigen eine Ungleichmäßigkeit des Volumens der Granula gefunden; in einzelnen Fällen habe ich auch Prozesse von Chromatolysis des Kernes, Anschwellung desselben und manchmal sein gänzliches Verschwinden wahrgenommen (Fig. 26 u. 29).

Einige zu dieser Gruppe gehörende Elemente boten, wie ich schon betont habe, außer solchen Degenerationserscheinungen auch eine starke Zunahme des Volumens dar, welche ich in Beziehung mit einem hydropischen Zustande des Zellenelementes gebracht wissen möchte (Fig. 19, 20, 26, 29).

Hinsichtlich der eosinophilen Zellen wurde manchmal, außer dem oben beschriebenen Farbenwechsel der Granula (Fig. 11—18), auch eine Fusion derselben und eine verminderte Affinität für die Farbstoffe wahrgenommen (Fig. 44).

Schließlich muß ich auf die Tatsache hinweisen, daß manchmal eosinophile Granula zu sehen waren, welche vollständig aus dem Zellenleib herausgekommen und unregelmäßig auf eine gewisse Entfernung um das Zellenelement, aus welchem sie ausgetreten, zerstreut waren (Fig. 1 und 8).

In solchen Fällen ist es schwer zu unterscheiden, was eine Wirkung der die Zelle treffenden Alteration ist, von dem, was als Produkt der mannigfachen Manipulationen, denen das Präparat unterworfen wird, angesehen werden muß.

Mir ist es sehr selten möglich gewesen, irgend eine Nachbarschafts-Beziehung zwischen den besagten aus der Zelle ausgetretenen Granula und den verschiedenen pyogenen Kokken festzustellen (Fig. 8). In dieser Hinsicht hatte Nößke[62] hervorgehoben, daß sich die eosinophilen Granula in der nächsten Umgebung der strahlenförmig gestellten Tuberkelbazillen (nämlich in frischen Tuberkulose-Fällen: in der Niere, Lunge u. s. w.) angeordnet finden.

Die lymphocytischen Formen waren selten alteriert (Fig. 30—35).

Schwere Alterationen der Eiterelemente wurden mit größerer Häufigkeit in Fällen von chronischem als in Fällen von akutem Eiter konstatiert, jedoch fand ich auch in Fällen von chronischem Eiter geringere Alterationen vor.

Infolgedessen glaube ich, daß der Charakter der Alterationsintensivität keineswegs ein absolutes und konstantes Unterscheidungsmerkmal zwischen dem akuten und dem chronischen Eiter bildet, wie dies Garrè[30] annimmt, welcher aus seinen Untersuchungen schließt, daß der akute phlegmonöse Eiter aus zahlreichen und gut konservierten Zellen gebildet werde, während der tuberkulöse Eiter fettigen Detritus aufweise.

Hieraus schließe ich also: Die schweren Alterationen der Eiterzellen können weit häufiger in Fällen von chronischem, als in Fällen von akutem Eiter wahrgenommen werden. In manchen Fällen von chronischem Eiter kann man auch geringgradigere, mit denen des akuten Eiters übereinstimmende Veränderungen bemerken.

V. Mikroorganismen.

Tavel[77] konnte in 30 Fällen von tuberkulösen Abscessen durch mikroskopische Untersuchung und insbesondere durch Anstellung von Kulturen die Gegenwart jedweden pyogenen Mikroorganismus als ausgeschlossen betrachten.

Durch Inokulation des Eitermaterials auf Meerschweinchen,

die er in einigen Fällen vornahm, rief Tavel einen tuberkulösen Prozeß bei denselben hervor: daraus schloß er, daß tuberkulöse Eiterungen ausschließlich durch den Tuberkel-Bazillus ohne Mitwirkung von pyogenen Kokken hervorgerufen werden.

Garrè[30] hat in 30 Fällen von kalten Abscessen niemals pyogene Kokken, sehr selten spärliche Tuberkelbazillen vorgefunden; diesen Befund bezeichnet er als charakteristisch für den Tuberkel-Eiter, im Gegensatz zu dem akuten phlegmonösen Eiter, bei welchem, in jedem Deckglas ohne Ausnahme, pyogene Kokken nachgewiesen werden können.

Andere Forscher dagegen (Fränkel, Hoffa, Roth, Renvers, Netter, nach Janowski[43] zitiert) fanden im Eiter von kalten Abscessen mit den Tuberkelbazillen gemischte oder nur pyogene Mikroorganismen vor.

Auch Tavel[77] nahm in 5 Fällen von Tuberkulose-Eiterung die Gegenwart von pyogenen Kokken wahr, welches Material, Meerschweinchen eingespritzt, einen tuberkulösen Prozeß verursachte; durch mikroskopische und kulturelle Untersuchung konnte er die Gegenwart von pyogenen Kokken nachweisen.

Tavel nimmt zwar an, daß tuberkulöse Eiterungen ausschließlich von dem Tuberkelbazillus erzeugt werden können; derselbe schließt aber nicht aus, daß in einigen Fällen auch die Einwirkung der pyogenen Kokken hinzukommt (Fälle von gemischter Infektion).

Tavel fügt ferner hinzu, daß es nicht wahrscheinlich ist, daß solche Infektionen einen hämatogenen Ursprung verraten; in allen seinen Fällen von gemischter Infektion gelang es ihm, nachzuweisen, daß der tuberkulöse Herd mit den äußeren und inneren Oberflächen des Körpers in Verbindung war oder gewesen war.

Hinsichtlich der Art von pyogenen Mikroorganismen, welche im Eiter von akuten infektiösen Prozessen gefunden wurde, stimmen die Autoren darin überein, daß die Staphylokokken (und vor allem Staphylokokkus pyogenes aureus) häufiger als alle anderen Kokken vorkommen.

Aus der Literatur sammelte Janowski[43] 827 Fälle von Eiterung, bei welchen von verschiedenen Autoren die Arten von pyogenen Mikroorganismen bestimmt worden waren, welche sie in den respektiven eitrigen Exsudaten vorgefunden hatten. Aus seinen Angaben ergibt sich:

in 73 pCt. der Fälle wurden Staphylokokken wahrgenommen,
" 19 " " " " Streptokokken "
" 8 " " " " Staphylok. u. Streptok. "

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen stimmen ziemlich mit den Beobachtungen der obenerwähnten Autoren überein.

Ich fand in der Tat in 85 pCt. der Fälle von chronischem Eiter Abwesenheit von pyogenen Kokken; in den übrigen Fällen (15 pCt.) dagegen, fand ich manchmal Staphylokokken, manchmal Streptokokken (gemischte Infektionen).

In allen Fällen von akutem Eiter dagegen nahm ich die Gegenwart von Kokken wahr, nämlich in 84 pCt. der Fälle Staphylokokken, in 10 pCt. Streptokokken, in 6 pCt. andere Kokken.

In mehreren solcher Fälle konstatierte ich das Phänomen der Phagocytose, welche nur von den Leukocyten mit neutrophilen Granula ausgeübt wurde (Fig. 49—52).

Es scheint mir, daß man es als einen gewöhnlichen Befund betrachten muß, der im Eiter von verschiedenem Ursprung und bei verschiedenen Mikroorganismen vorkommt; zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Hibler[1]) in einer Untersuchung über die Gegenwart der Mikroorganismen im Körper der Zellen des menschlichen Eiters.

In den meisten Fällen zeigten sich die phagocytären Zellen gut konserviert (Fig. 50—52), in einzelnen Fällen dagegen boten sie schwerere Alterationen als die entsprechenden Elemente dar, welche keine phagocytäre Eigenschaft entwickelten (Fig. 49).

Ein solcher Befund spricht nach meiner Ansicht zu Gunsten der Annahme eines Kampfes zwischen Eiterelementen und Mikroorganismen, ohne dieses Phänomen als das einzige bezw. das wichtigste Verteidigungsmittel des Organismus gegen Infektionen betrachten zu wollen.

Zusammenfassung.

1. Der akute Eiter ist im allgemeinen (90 pCt. der Fälle) dicker als der chronische Eiter.

[1]) Hibler, Ueber das konstante Vorkommen von Spaltpilzeinschlüssen etc. Centralbl. f. Bakteriol., Parasit. etc., Bd. 19, S. 33 u. S. 113, 1896.

2. Die eosinophilen Zellen kommen zahlreicher und mit größerer Häufigkeit im akuten Eiter (88 pCt. der Fälle) als im chronischen Eiter (52 pCt. der Fälle) vor.

3. Die schweren Alterationen der Eiterzellen finden mit größerer Frequenz in den Fällen von chronischem Eiter, als in denjenigen von akutem Eiter statt. In mehreren Fällen von chronischem Eiter aber kann man leichtere Alterationen, ähnlich denjenigen im akuten Eiter, wahrnehmen.

4. Durch mikroskopische Untersuchung gelingt es fast immer, beim akuten menschlichen Eiter die Gegenwart von pyogenen Kokken (Staphylokokken, Streptokokken) nachzuweisen.

Im chronischen Eiter dagegen wird, ebenfalls durch mikroskopische Untersuchung, die Abwesenheit von Mikroorganismen in 85 pCt. der Fälle konstatiert; nur in 15 pCt. der Fälle sind pyogene Kokken (Staphylokokken und Streptokokken) nachweisbar.

5. Sehr oft wird das Phänomen der Phagocytose bei den Leukocyten mit neutrophilen Granula beobachtet. Die eosinophilen Zellen lassen keine phagocytäre Eigenschaften erkennen.

6. Sowohl im akuten, als auch im chronischen Eiter herrschen die Leukocyten mit neutrophilen Granula über alle sonstigen Eiterelemente merklich vor, und zwar durch ihre Anzahl.

Etwa bei der Hälfte der Fälle, sowohl von akutem, als auch von chronischem Eiter, sind Elemente von zweifelhaftem (bindegewebigem) Ursprung vorhanden, welche, gerade ihrer unbeständigen Gegenwart wegen, als zufällige Eiterelemente, nicht aber als Eiterkörperchen angesehen werden müssen.

8. Zur Eiterbildung, sowohl zur akuten als chronischen, tragen somit nur die weißen, aus den Gefäßen ausgewanderten Blutelemente bei.

9. Bei den eosinophilen Zellen werden verhältnismäßig weniger häufig und weniger intensiv die Alterationen wahrgenommen, als bei den Leukocyten mit neutrophilen Granula.

10. Der Farbenwechsel der eosinophilen Granula ist vielleicht der Wirkung von regressiven Prozessen zuzuschreiben.

11. Bei etwa der Hälfte der Fälle, sowohl von akutem als von chronischem Eiter, sind Zellen mit basophilen Granula zu finden, welche Ähnlichkeiten unter sich aufweisen; ihre Umfangs-

unterschiede hängen vielleicht mit Veränderungen zusammen (Aufquellung des Protoplasma), welche im Innern derselben stattfinden.

Bei Vollendung dieser Arbeit fühle ich mich verpflichtet, Herrn Geh. Rat Prof. J. Arnold meine aufrichtigste Dankbarkeit für die große Liebenswürdigkeit, mit welcher er mich in seinem Institute hospitieren und für die gütige Unterstützung, die er mir im Verlaufe meiner Untersuchungen angedeihen ließ, hierdurch auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VII.

Fig. 1. Eosinophile Zelle mit Austreten der Granula aus dem Zellleib. (Eiter aus einem Karbunkel des Genicks entnommen.)

Fig. 2. Eosinophile Zelle mit einer Vakuole im Protoplasma und mit undeutlichen, dunkelrot gefärbten Granula. (Id.)

Fig. 3. Eosinophile Zelle mit Vakuolen im Protoplasma. (Id.)

Fig. 4—7. Multinukleäre, nicht voluminöse, eosinophile Zellen. (Eiter aus einem Panaritium entnommen.)

Fig. 8. Eosinophile Zelle mit Austreten der Granula aus dem Zellleib; in der Nähe der ausgetretenen Granula befinden sich Staphylokokken. (Eiter aus einem Furunkel entnommen.)

Fig. 9. Eosinophile Zelle mit unregelmäßigem Umriß. (Id.)

Fig. 10. Eosinophile Zelle von unregelmäßiger Form mit undeutlichen, grellrot gefärbten Granula. (Eiter aus einer Osteomyelitis tuberc. des Oberschenkels.)

Fig. 11—17. Eosinophile Zellen, welche einen Farbenwechsel der Granula darbieten. (Eiter aus einem Karbunkel des Genicks und aus einer akuten Urethritis gonorrhoica entnommen.)

Fig. 18. Eosinophile Zelle, welche einen Farbenwechsel der Granula zeigt; Vorhandensein von basophilen Granula. (Eiter aus einem Furunkel entnommen.)

Fig. 19 u. 20. Sehr voluminöse Zellen mit basophilen Granula; undeutlicher Kern. (Eiter aus einem Panaritium entnommen.)

Fig. 21—23. Weniger voluminöse, basophil granulierte Zellen mit einem mehr oder weniger deutlichen Kern. (Id.)

Fig. 24—29. Zellen mit mehr oder weniger deutlichen, basophilen Granula; fast verschwundener Kern. (Eiter aus einem Furunkel entnommen.)

Fig. 30—35. Lymphocyten von verschiedenem Volumen, mehr oder weniger verändert. (Eiter aus einer Tuberkulose der Lymphdrüsen.)

Fig. 36—37. Riesenzellen des Knochenmarks. (Eiter aus einer Osteomyelitis tubercul. des Oberschenkels.)

Fig. 38—39. Leukocyten mit Vakuolen im Protoplasma. (Eiter aus einem Furunkel entnommen.)

Fig. 40. Leukocyt mit Fragmentierung des Kernes. (Id.)

Fig. 41—43. Ziemlich gut konservierte Leukocyten. (Eiter aus einer akuten Phlegmone entnommen.)

Fig. 44. Eosinophile Zelle. Fusion der Granula unter sich. (Id.)

Fig. 45—48. Veränderte Leukocyten. (Eiter aus einem tuberkulösen Absceß der Rippen.)

Fig. 49. Stark veränderter Leukocyt. (Eiter aus einer Urethritis gonorrhoica acuta entnommen.)

Fig. 50—51. Phagocyten. (Eiter aus einer akuten, eitrigen Mastitis.)

Fig. 52. Gut konservierter Phagocyt. (Eiter aus einem Panaritium entnommen.)

Fig. 53—54. Veränderte Leukocyten. Chromatolytische Prozesse. (Eiter aus einem tuberkulösen Abseß der Rippen entnommen.)

Fig. 1—17. Färbung nach der Engelschen Methode.
Fig. 8—52. Färbung nach der Laurentschen Methode.
Fig. 53—54. Färbung nach der Ehrlichschen (Triacid) Methode.

Koristka 4 Komp., 1/15 Semiap.

Literatur.

1. J. Almkvist, Über die Emigrations-Fähigkeit der Lymphocyten. Dieses Archiv. Bd. 169. S. 17. 1902.
2. J. Arnold, Über Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 30. S. 205. 1887.
3. Derselbe, Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlung. Dieses Archiv. Bd, 132. S. 503. 1893.
4. Derselbe, Über die feinere Struktur der hämoglobinhaltigen und hämoglobinlosen Knochenmarkzellen. Dieses Archiv. Bd. 144. S. 67. 1896.
5. Derselbe, Über Granulafärbung lebender und überlebender Leukocyten. Dieses Archiv. Bd. 157. S. 424. 1899.
6. Derselbe, Der Farbenwechsel der Zellgranula, insbesondere der acidophilen. Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. X. S. 841. 1899.
7. Derselbe. Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in den Lungen. Dieses Archiv. Bd. 80. S. 315. 1880.
8. Derselbe, Über Struktur und Architektur der Zellen. I. Mitteilung. Arch. für mikrosk. Anat. Bd. 52. S. 134. 1898.

9. Derselbe, Zur Morphologie uud Biologie der Zellen des Knochenmarkes. Dieses Arch. Bd. 140. S. 411. 1895.

10. O. Bail, Über das Freiwerden der baktericiden Leukocytenstoffe. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 41.

11. F. Bardenheuer, Über die histologischen Vorgänge bei den durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Zieglers Beiträge. Bd. 10. S. 394. 1891.

12. P. Baumgarten, Über die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente (Lymphocyten). Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 1. S. 764. 1890.

13. S. Bettmann, Über Einfluß des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Zieglers Beiträge. Bd. 23. S. 377. 1898.

14. Derselbe, Über das Verhalten der eosinophilen Zellen in Hautblasen. Münch. med. Wochenschr. 1898. Nr. 45.

15. H. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890. S. 1084.

16. J. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. I. Band. Berlin. 1877.

17. Derselbe, Über Entzündung und Eiterung. Dieses Archiv. Bd. 40. S. 1. 1867.

18. K. Chelchowski, Über die Zählung der Eiterkörperchen im Eiter. (Gazeta lekarska. 1891. No. 21. Polnisch.) Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. II. 1891. S. 854.

19. V. Cornil, Note sur l'anatomie pathologique du phlegmon et en particulier sur le siège des bactéries et leur mode de propagation. Revue de chirurgie. 1884. Pag. 147.

20. J. Denys, Von Leukocyten abgesonderte bakterícide Substanzen. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. XVI. S. 781. 1894.

21. P. Ehrlich, Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. I. 1880.

22. Derselbe, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin. 1891.

23. Derselbe und Lazarus. Die Anämie. I. Abt. Normale und pathologische Histologie des Blutes (in Nothnagel, Spezielle Pathol. und Ther.). Wien. 1898.

24. C. S. Engel, Zur Färbung von Blut- und Eiterpräparaten mit Eosin-Methylenblau. Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 223.

25. F. Feldbausch, Über das Vorkommen von eosinophilen Leukocyten in Tumoren. Dieses Archiv. Bd. 61. S. 1. 1900.

26. Fink, Beiträge zur Kenntnis des Eiters und Sputums. Inaug.-Diss. Bonn. 1890.

27. P. L. Friedrich, Über strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbazillus im Tierkörper. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 41.
28. P. L. Friedrich und H. Noeßke, Studien über die Lokalisierung des Tuberkelbazillus bei direkter Einbringung desselben in den arteriellen Kreislauf (linken Ventrikel) und über aktinomycesähnliche Wuchsformen der Bazillenherde im Tierkörper. Zieglers Beitr. Bd. 26. S. 470. 1899.
29. E. Fuchs, Beiträge zur Kenntnis der Entstehung, des Vorkommens und der Bedeutung eosinophiler Zellen mit besonderer Berücksichtigung des Sputums. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 63. 1899.
30. C. Garrè, Zur Ätiologie der kalten Abscesse: Drüseneiterung, Weichteil- und Knochen-Abscesse (Senkungsabscesse) und der tuberkulösen Gelenkeiterungen. Deutsch. med. Wochenschr. Bd. 12. 1886. No. 34.
31. P. Goecke, Die experimentelle Entzündung der Hornhaut bei Frosch und Taube. Zieglers Beitr. Bd. 20. S. 293. 1896.
32. Ed. E. Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom". Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. 3, S. 665. 1892.
33. P. Grawitz, Über Entzündung der Cornea. Deutsch. med. Wochenschr. 1896. No. 26.
34. Derselbe, Über die Entzündung der Hornhaut. Dieses Archiv. Bd. 144. S. 1. 1896.
35. Derselbe, Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung im Fett- und Bindegewebe. Dieses Archiv, Bd. 118. S. 73. 1889.
36. Derselbe, Über die Gewebsveränderungen bei der Entzündung und ihre biologische Bedeutung. Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. III. S. 499. 1892.
37. Derselbe, Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. Dieses Archiv. Bd. 127. S. 96. 1892.
38. E. H. Hankin, Über den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakteriologie, Parasit. etc. Bd. 12. No. 22. 1892.
39. F. Hesse, Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarkes, bez. der Leukocyten. Dieses Archiv. Bd. 167. S. 231. 1902.
40. A. Hohnfeldt, Über die Histogenese der durch Staphylococcus-Invasion hervorgerufenen Bindegewebsabscesse. Zieglers Beiträge. Bd. III. S. 343. 1888.
41. W. Janowski, Beitrag zur Kenntnis der Granulationen der weißen Blutkörperchen. Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. III. S. 449. 1892.
42. Derselbe, Die Ursachen der Eiterung vom heutigen Standpunkte der Wissenschaft aus. Zieglers Beitr. Bd. 15. S. 128—336. 1894.

43. Derselbe, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 36. S. 8. 1895.
44. G. Joannovics, Über das Vorkommen, die Bedeutung und Herkunft der Unnaschen Plasmazellen bei verschiedenen pathologischen Prozessen. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 20. S. 159. 1899.
45. J. Jolly, Sur les mouvements des lymphocytes. Comptes rendus de la Société de Biologie. LIV. Pag. 661. 1902.
46. E. Joseph, Die Morphologie des Blutes bei der akuten und chronischen Osteomyelitis. Bruns Beitr. Bd. 33. 1902. Sonderabzug.
47. A. Kanthack und W. B. Hardy, The morphology and distribution of the wandering cells of mammalia. The Journal of physiology. Vol. 17. Pag. 81. 1894—95.
48. A. Kronacher, Die Ätiologie und das Wesen der akuten eitrigen Entzündung. Jena. 1890.
49. H. Laurent, Über eine Färbemethode mit neutraler Eosin-Methylenblaumischung, anwendbar auch auf andere neutrale Farbgemische. Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. Bd. XI. S. 86. 1900.
50. Th. Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der Entzündung erregenden Schädlichkeiten. Leipzig. 1891.
51. G. Lemière, De la Suppuration. Thèse de Paris. 1891.
52. L. Ligouzaut, Les cellules éosinophiles. Leur signification, leur valeur diagnostique. Thèse de Lyon. 1894.
53. F. Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ein Beitrag zur Lehre von der entzündlichen Gewebsneubildung. Zieglers Beitr. Bd. 4. S. 3. 1889.
54. Derselbe, Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. Erste Tagung. September 1898. S. 63.
55. Derselbe, Über Klasmatocyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes. Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. Vierte Tagung. September 1901. S. 124.
56. Derselbe, Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. (Deutsche Chirurgie. Lief. 16.) Stuttgart. 1901.
57. Th. v. Marschalkó, Über die sogenannten Plasmazellen. Ein Beitrag zur Kenntnis der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. XXX. S. 3 u. 241. 1895.
58. G. Marwedel, Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Zieglers Beitr. Bd. 22. 1897. Sep.-Abdr.
59. E. Metschnikoff, Beiträge zur vergleichenden Pathologie der Entzündung. Festschrift f. R. Virchow. Bd. II. Berlin 1891.
60. H. F. Müller, Über Mitosen an eosinophilen Zellen. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. Bd. 29. S. 221. 1892.
61. E. Neusser, Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Wiener klinische Wochenschr. 1892. S. 41 u. S. 64.

62. H. Noeßke, Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chirurgischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 55. S. 211. 1900.
63. A. Ogston, Über Abscesse. Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 25. S. 588. 1880.
64. A. Pappenheim, Über das Vorkommen einkerniger Zellen im gonorrhoischen Urethralsekret. Dieses Archiv. Bd. 164. S. 72. 1901.
65. Derselbe, Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphocyten? Dieses Archiv. Bd. 165. S. 356 u. Bd. 166. S. 424. 1901.
66. C. Posner und A. Lewin, Farbenanalytische Untersuchungen über gonorrhoischen Eiter. Ein Beitrag zur Frage der eosinophilen Zellen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 1. S. 15. 1893—94.
67. L. Ranvier, Des Clasmatocytes. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. T. 110. p. 165. 1890.
68. Derselbe, De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans les tissus enflammés. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. T. 112. Pag. 922. 1891.
69. Derselbe, Les Clasmatocytes, les cellules fixes du tissu conjonctif et les globules du pus. Compt. rendus de l'Acad. des Sciences. T. 116. Pag. 295. 1893.
70. H. Ribbert, Über den Verlauf der durch Staphylococcus aureus in der Haut von Kaninchen hervorgerufenen Entzündungen. Deutsche med. Wochenschr. 1889. S. 101.
71. Derselbe, Beiträge zur Entzündung. Dieses Archiv. Bd. 150. S. 391. 1897.
72. Derselbe, Lehrbuch der allg. Pathologie und der allg. pathol. Anat. Leipzig. 1901.
73. A. Schlesinger, Über Plasmazellen und Lymphocyten. Dieses Arch. Bd. 169. S. 428. 1902.
74. L. Schreiber und E. Neumann, Klasmatocyten, Mastzellen und primäre Wanderzellen. Festschrift zum 60. Geburtstag von M. Jaffé. Braunschweig. 1901.
75. E. Schwalbe und J. B. Solley, Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen, speziell der Erythrocyten bei der Toluylendiamin-Vergiftung. Dieses Arch. Bd. 168. S. 399. 1902.
76. S. Stricker, Vorlesungen über allgemeine und experimentelle Pathologie. Wien. 1877—1879.
77. Tavel, Beitrag zur Ätiologie der Eiterung bei Tuberkulose. Festschrift für Th. Kocher. Wiesbaden. 1891. S. 135.
78. W. Teichmüller, Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Sputum. Deutsches Arch. für klin. Medizin. Bd. 60. 1898. S. 576.
79. P. G. Unna, Über Plasmazellen, insbesondere bei Lupus. Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. XII. No. 7. S. 296. 1891.

80. R. Virchow, Die Cellularpathologie. IV. Auflage. Berlin. 1871.
81. F. Vorbach, Eosinophile Zellen bei Gonorrhoe. Inaug.-Diss. Würzburg. 1895.
82. C. Weigert, Die Virchowsche Entzündungstheorie und die Eiterungslehre (Zur Abwehr gegen Prof. Grawitz). Fortschritte der Medizin. Bd. 7. S. 601. 1889.
83. Derselbe, Entzündung. Eulenburgs Realencyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd. IV. S. 644. Wien und Leipzig. 1880.
84. J. Weiss, Beiträge zur Entzündungslehre. Eine histologische Studie. Leipzig und Wien. 1893.
85. A. Wolff, Die eosinophilen Zellen, ihr Vorkommen und ihre Bedeutung. Zieglers Beitr. Bd. 28. S. 150. 1900.
86. K. Yamagiva, Zellenstudien an der gereizten Hornhaut. Dieses Arch. Bd. 137. S. 77. 1894.
87. J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blut. Zeitschr. für klin. Medizin. Bd. 23. S. 227. 1893.
88. E. Ziegler, Historisches und Kritisches über die Lehre von der Entzündung. Zieglers Beitr. Bd. 12. S. 152. 1892.
89. Derselbe, Lehrbuch der allg. und speziellen pathol. Anat. Erster Band. Jena. 1901.

VIII.

Über Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. med. Bernhard Fischer,

ehemaligem Assistenten am Institut, jetzigem Assistenzarzt an der Kgl. Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.

(Hierzu Taf. III u. IV.)

(Schluß.)

Die Nieren (Taf. III u. IV) wurden makroskopisch (s. Sektionsprotokoll) als groß, blutreich und trübe geschildert. Mit Osmiumsäure färbt sich sowohl in den Blutgefäßen wie in den Epithelien der Harnkanälchen nur sehr wenig Fett, während bei Sudanfärbung ein außerordentlicher Fettreichtum hervortritt. Die Kapillaren sind stellenweise so sehr mit Fett angefüllt, daß man ein Injektionspräparat vor sich zu haben glaubt. Die

Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen zeigen das Bild der trüben Schwellung, stellenweise verbunden mit Kerntod. Ihr basaler Saum ist regelmäßig von feinen Fetttröpfchen durchsetzt (Taf. III, Fig. 2) und diese geringe Fettmetamorphose setzt sich auf die Sammelkanälchen fort. Die Kapillaren sind durchweg sehr weit, und bei Gieson-Färbung tritt eine gleichmäßige, über die ganze Niere ausgebreitete und starke Verdickung der Kapillarwände hervor.

Die Veränderungen der Nieren bei Diabetes bestehen nach Senator (S. 145) und Hansemann in Hyperämie und ausgedehnter gleichmäßiger Fettdurchsetzung der Harnkanälchenepithelien, ohne Kernveränderung. Dieselben Veränderungen — stellenweise allerdings schon bis zur Kernnekrose fortgeschritten — finden wir in unserem Falle; wir können dieselben kurz als beginnende parenchymatöse und fettige Degeneration der Nierenepithelien bezeichnen. Die eigentümlichen, einreihigen, perlschnurartigen Säume von Fetttröpfchen an der Basis der Epithelien finden sich in der ganzen Niere, auch ohne daß gleichzeitig Kernveränderungen vorhanden sind, und sie sollen nach Fichtner, Beneke und Hansemann dem Diabetes eigentümlich sein. Es ist aber schon durch von Freeden nachgewiesen worden, daß die fettige Entartung der Nierenepithelien stets in der Weise beginnt, daß basale Fetttröpfchenreihen in den Zellen entstehen. Glykogene Degeneration der Epithelien in den Henleschen Schleifen, die bei Diabetes häufig gefunden wird (Ehrlich, Straus, Marthen), konnte ich in unserem Falle nicht nachweisen. Zuletzt möchte ich aber nicht versäumen, auf den erwähnten Befund einer starken, die ganze Niere gleichmäßig betreffenden Verdickung der Kapillarwände in unserem Falle noch besonders hinzuweisen. Auch diese Erscheinung ist nur an guten Giesonpräparaten, hier aber sehr deutlich zu erkennen, bei anderen Färbungen entgeht sie fast vollständig der Beobachtung. Im übrigen sind Wucherungen des Bindegewebes oder interstitielle Entzündungsherde in der Niere nicht vorhanden. Von anderen Autoren sind bei Lipämie nur die schon oben angeführten Veränderungen der Nieren, insbesondere Epithelnekrosen beobachtet worden.

Die Hoden zeigen kaum Abweichungen. Die Epithelien der Hodenkanälchen enthalten ebensoviel Fetttröpfchen wie in der Norm und es ist bemerkenswert, daß sich dieselben ausnahmslos primär mit

Osmiumsäure schwärzen. Kleine kapilläre Blutungen im linken Hoden sind bereits erwähnt. Sehr schön und an vielen Stellen zeigt das Hodenbindegewebe die Durchsetzung mit zartesten Fetttröpfchen (Taf. III, Fig. 4).

Der Darm bietet — abgesehen von sehr großem Fettreichtum der Zottengefäße —, keine Veränderungen. In den Epithelien der Darmschleimhaut hie und da ein Fetttröpfchen.

Auch im Gehirn und Rückenmark waren die Kapillaren reichlich mit Fett angefüllt. Im übrigen habe ich Veränderungen hier nicht gefunden.

Die Untersuchung der willkürlichen Muskeln ergab sehr interessante Resultate. Die Querstreifung derselben ist meist gut erhalten, an anderen Stellen ist dieselbe undeutlich und verwischt. Die Muskelfasern zeigen im allgemeinen nur wenig Fettkörnchen in die Muskelsubstanz eingestreut. Ziemlich gleichmäßig zwischen den übrigen Fasern zerstreut finden sich nun aber Muskelfasern, die hochgradige Veränderungen aufweisen. Die Querstreifung ist zwar auch hier erhalten, aber bei genauerem Zusehen bemerkt man, daß diese Querstreifung hier fast ausschließlich bedingt ist durch sehr regelmäßig angeordnete, zahllose feine Fetttröpfchen, unter denen nur selten etwas größere hervortreten. Es macht den Eindruck, als habe sich die anisotrope Substanz allein mit Fetttröpfchen vollgesogen, bezw. sei allein fettig degeneriert (vgl. Taf. III, Fig. 5). Wir haben hier also zweifellos das Bild der beginnenden, fleckweise auftretenden, sogenannten fettigen Degeneration der Körpermuskulatur vor uns. (An der glatten Muskulatur, z. B. des Darmes habe ich in unserem Falle ähnliches nicht gesehen.) Dabei zeigen jedoch die Muskelkerne, wie sich aus Sublimat-Pikrinsäure-Alkohol-Präparaten ergibt, keinerlei Abweichungen von der Norm.

Derartige fettige Degeneration der Körpermuskulatur ist sonst bei Diabetes, soweit ich aus der Literatur ersehen kann, nicht beobachtet. Die Muskulatur wird nur oft als trocken, welk und blaß beschrieben. Auch bei Lipämie finde ich Veränderungen der Muskulatur in der Literatur nicht angegeben.

Fassen wir nunmehr nach genauerer Betrachtung der Untersuchungsergebnisse die Einzelheiten unseres Falles zu einem Gesamtbilde zusammen, so müssen wir zunächst feststellen, daß die poliklinische Beobachtung das Vorhandensein einer recht schweren Form von Diabetes mellitus nachgewiesen hat. Es ist nicht nur der Zuckergehalt des Urins ein hoher, sondern derselbe

bleibt auch durch geeignete Diät völlig unbeeinflußt. Hierzu kommt noch das jugendliche Alter des Kranken, der bei Beginn des Leidens erst das 26. Lebensjahr erreicht hatte. Nachdem dieser schwere Diabetes von dem Patienten fast 2 Jahre lang leidlich ertragen worden ist, gesellt sich ihm die Lipämie hinzu. Wie lange vor dem Tode dieselbe bestanden hat, können wir allerdings nicht feststellen. Sicher beobachtet ist die Lipämie am Augenhintergrunde schon 16 Tage vor dem Tode, aber wir dürfen vielleicht nach dem oben S. 37 Gesagten ihren Beginn spätestens auf den Eintritt der Augenstörungen setzen, d. h. also etwa 4 Wochen vor dem Tode. Denn eine andere Erklärung für das Zustandekommen der Amblyopie als die an der Netzhaut schon während des Lebens so schön sichtbare Blutveränderung ließ sich nicht ausfindig machen. Insbesondere sei noch betont, daß auch die histologische Untersuchung der Bulbi (Dr. Reis) weder an der Netzhaut noch am Sehnerven irgendwelche Veränderungen aufdecken konnte. Ein Beweis ist das zwar nicht, da in seltenen Fällen bei Diabetes auch ohne gleichzeitige Lipämie „dauernde und meist unheilbare Amblyopie mit allmählichem Übergang zu progressiver Atrophie des Sehnerven" (Senator, S. 173) beobachtet worden ist. Allerdings finden sich in diesen Fällen fast stets materielle Veränderungen vor (vgl. Groenouw und Uhthoff). Es ist bisher in der Literatur erst ein Fall bekannt, in dem die lipämische Beschaffenheit des Blutes im Augenspiegelbilde zu Tage trat. Starr und Heyl beobachteten in einem Falle von diabetischer Lipämie — wiederholte Untersuchungen intra vitam ergaben die Anwesenheit von reichlich Fett im Blut —, daß schon während des Lebens bei der ophthalmoskopischen Untersuchung die abnorme Blutmischung sich durch gleichmäßig hell-lackfarbenes Aussehen des Blutes in den Gefäßen, durch blaßrosafarbene und nicht voneinander differierende stark verbreiterte Netzhautvenen und -arterien sowie endlich durch auffallend helle Färbung des gesamten Augenhintergrundes kennzeichnete.

Sonstige klinische Erscheinungen, die mit Sicherheit auf die Lipämie bezogen werden könnten, hat unser Patient nicht dargeboten. Er klagte zwar auch über sehr große Schwäche und Müdigkeit, wie dies auch sonst bei Lipämie (auch ohne

gleichzeitigen Diabetes) fast stets beobachtet worden ist, aber wieviel hiervon dem schweren Diabetes, wieviel der Lipämie zur Last fällt, wird niemand entscheiden wollen.

Sechszehn Tage lang blieben in unserem Falle die Amblyopie und das eigentümliche Netzhautbild unverändert, da machte ein über Erwarten schnell einsetzendes und verlaufendes Koma dem Leben des erst 28 jährigen Kranken ein Ende. Während dieses Komas wurde bereits der hochgradige Fettgehalt des Blutes mikroskopisch festgestellt.

Die Sektion deckte zunächst den ganz abnormen Blutbefund auf, der dann weiter durch die chemische Untersuchung vervollständigt wurde: Armut des Blutes an Wasser, großer Reichtum an Fett, Cholestearin und anorganischen Salzen. Der hierbei gefundene abnorm niedrige Eiweißgehalt wies auf eine zugleich bestehende Anämie hin. Dies fand durch die histologische Untersuchung seine Bestätigung, indem die Ablagerung von Blutpigment in der Leber und vor allem in der Milz uns zeigten, daß eine große Menge roter Blutkörperchen zu Grunde gegangen sein mußten. Es ist schon wiederholt bei Diabetes eine sehr auffallende hochgradige allgemeine Hämochromatosis beobachtet worden (Bronzediabetes, vgl. z. B. die Arbeit von Anschütz), doch ist dieselbe in unserem Falle so gering, daß man in der Pigmentablagerung höchstens den ersten Ansatz zu dieser Abart des Diabetes erblicken könnte. Die histologische Untersuchung stellte dann ferner eine Durchsetzung fast aller Körperzellen mit Fetttröpfchen fest (ohne gleichzeitige Kernveränderungen!), sowie eine geringe parenchymatöse Degeneration der Nieren, und endlich hochgradige Veränderungen des Fettgewebes, der Leber und des Pankreas.

Unter Zugrundelegung all dieser zahlreichen aufgefundenen Tatsachen dürfen wir uns nunmehr wohl die Frage vorlegen, wie können wir uns das Zustandekommen der Lipämie in unserem Falle erklären.

Hier muß ich zunächst kurz die Erklärungsversuche der früheren Bearbeiter dieser Frage durchgehen.

Wie schon erwähnt, waren zahlreiche ältere Beobachter geneigt, alle Fälle von Lipämie durch zu reichliche Fettnahrung

zu erklären.[1]) Daß dies für die genuine Lipämie nicht zutrifft, liegt auf der Hand. Auch Hoppe-Seyler macht diese Annahme, indem er sagt (2, S. 433): „Auch bei Diabetikern ist das Blutserum gewöhnlich sehr weißlich-trübe, offenbar weil diese Kranken sich fast immer in der Verdauung befinden." Ihm entgegnet schon Ebstein mit Recht (1, S. 180): „Man kann das schon deshalb nicht für alle Fälle als richtig anerkennen, weil dieser Fettgehalt des Blutserums bei Diabetikern in dem hohen Grade ... weder bei allen Diabetikern noch zu allen Zeiten der Krankheit auftritt, sondern besonders in so vorgeschrittenen und schweren Fällen und in solchen Stadien des Prozesses, wo von einer Polyphagie und einer fortwährenden Verdauung füglich nicht die Rede sein kann." Diesem schließt sich Naunyn (S. 239) völlig an und setzt noch hinzu: „Der eben erwähnte Hund mit Lipämie und 12,3 pCt. Fett hatte seit 24 Stunden nichts gefressen . . ."

Das Blutfett selbst leiten die meisten älteren Autoren aus dem Chylus ab.[2]).

Die Potatoren-Lipämie haben die Autoren fast allgemein (Wagner) durch eine verminderte Verbrennung des Fettes im Körper erklärt unter Hinweis auf die erwiesene fettsparende Wirkung des Alkohols. Frank hingegen sucht die Lipämie nach Alkoholmißbrauch durch eine Hemmung der Gallensekretion infolge der bei Potatoren so häufigen Leberkrankheiten zu erklären. Der Widerlegung dieser Ansicht durch Wagner (s. diesen) möchte ich nur noch hinzufügen, daß dann doch zunächst einmal die Hemmung der Gallensekretion nachgewiesen werden müßte, ja es fehlt sogar jedes Anzeichen dafür (Ikterus, Verdauungsstörungen, Farbe des Kotes). Auch andere Lipämien als die durch Potatorium hervorgerufene wollen einige (schon Kastner z. B.) durch verminderte Verbrennung des Fettes erklären. Das ist allerdings richtig, denn wenn das Fett ver-

[1]) Hier sei übrigens auch folgende merkwürdige Angabe von Kastner (S. 48) erwähnt: „Übrigens soll hiermit nicht behauptet werden, daß nur hydrocarbonreiche Nahrungs- und Tränkungsmittel die Fettanhäufung begünstigen; denn, abgesehen davon, daß z. B. Schwefelstib (roher Spießglanz) . . . das Fettwerden auffallend fördert, so weiß man auch aus Marcets Versuchen, daß Fleischgenuß bei

brannt oder abgelagert würde, dann wäre es nicht mehr im Blute vorhanden; aber die Hauptfrage lautet eben, warum das nicht geschieht. Auch die Annahme einer vermehrten Fettaufnahme in das Blut als Erklärung für die genuine Lipämie ist mehr eine Umschreibung der Tatsache als eine Erklärung, denn die genuine Lipämie entsteht ja im Gegensatz zur Mästungslipämie gerade ohne absonderlich große Nahrungszufuhr. Wenn Wagner (S. 19) sagt: „der menschliche Organismus besitzt gewisse Schutzmittel gegenüber der Nahrung von Eiweiß und Kohlehydraten, welche die übermäßige Aufnahme derselben ins Blut verhindern; so ist die Darmwand gewissermaßen eine Schleuse für Albumosen und Peptone, die Leber ein Reservoir für den Zucker. Solche Schutzmittel gibt es nicht dem Fette gegenüber im menschlichen Organismus", so sind diese Ansichten meines Erachtens durch nichts zu stützen. Auch Fett nimmt der Darm keineswegs in unbegrenzter Menge auf und Fettreservoire besitzt der Körper in Hülle und Fülle, fast das gesamte lockere Bindegewebe! Es besteht eben in der Norm ein Gleichgewicht zwischen Fettaufnahme und Fettverbrennung, bezw. -ablagerung, so daß das Blut stets nur minimale Mengen von Fett enthält. Die Störung dieses Gleichgewichts zeigt sich uns als Lipämie. Es ist folglich auch keine Erklärung, wenn Gumprecht schreibt: „Wird dieses Gleichgewicht gestört, so tritt eine Lipämie ähnlich wie sonst eine Glykosämie ein, nur daß eine Störung der an und für sich laxeren Fettregulation eine weit weniger schwere Bedeutung hat, als die Zuckerkrankheit. Es kommt dazu, daß in der Lipämie, soweit bisher bekannt, immer nur eine vorübergehende Krankheit gegeben ist, die gelegentlich wohl ein schwaches Individium dahinrafft, meist aber bald verschwindet. Die Lipämie ist also ein Analogon nicht des Diabetes, sondern der Glykosurie." Diesen Vergleich

3 Diabetikern, desgleichen bei Hunden, fetthaltiges Blut erzeugte; was bei Pflanzennahrung nicht der Fall war; Schweiggers Journ. XXII, 451." Leider war mir diese Mitteilung von Marcet nicht im Original zugängig. Ich kann sie mir kaum anders als durch einen Fehler in der Beobachtung (vgl. bes. auch Bleibtreu) erklären.

[2]) van Swieten, Lower, Virchow u. a.

der Lipämie mit der Glykosurie halte ich für nicht angängig. Nicht deshalb ist die Lipämie eine leichtere Erkrankung als der Diabetes, weil sie nur der Glykosurie entspricht, sondern deshalb, weil das Fett durch die Nieren überhaupt nicht ausgeschieden wird. Würden beim Diabetes die Nieren den Blutzucker nicht ausscheiden, so wären die Folgen der Erkrankung für den Organismus nicht schlimm. Das zeigen die Befunde bei Vögeln, denen das Pankreas total entfernt ist.[1]) Sie erleiden hierbei dieselben Stoffwechselstörungen wie Hund, Kaninchen u. s. w. und haben ebenfalls hochgradige Hyperglykämie, da aber ihre Nieren keinen Zucker ausscheiden, so verbrennen sie denselben trotz der Stoffwechselanomalie und erleiden deshalb auch keine Verluste.

Zwar ist angeblich zweimal auch bei Lipämie geringe Fettausscheidung im Urin gesehen worden[2]), aber eine solche scheint — falls es sich nicht um Beobachtungsfehler handelt — doch außerordentlich selten zu sein und selbst bei dem höchsten bisher je beobachteten Fettgehalt des Blutes — in unserem Falle — haben wir keine Spur Fett im Urin gesehen. (Die wenigen Fettkörnchen in den Harncylindern stammten natürlich von fettig degenerierten Nierenepithelien und haben mit der Lipämie an und für sich nichts zu tun.) Übrigens findet sich bei richtiger Chylurie keine Lipämie.[3]) Will man also überhaupt einen Vergleich ziehen, so muß man sagen, daß die Lipämie weder dem Diabetes, noch der Glykosurie entspricht, sondern daß sie höchstens der Hyperglykämie an die Seite gestellt werden kann.

Andere suchten nun den Grund der Fettansammlung im Blute in mangelhafter Sauerstoffaufnahme und begründeten dies mit dem Vorkommen der Lipämie bei Pneumonie, Phthise, Dyspnoë. Wagner (S. 21) sagt: „Wir müssen eine Funktionsstörung der das Fett verbrennenden oder aufspeichernden Zellen annehmen. Wo der Ort dieser Zellen ist, d. h., wo im Organismus die Fettverbrennung statthat, wissen wir noch nicht.“ Ich glaube demgegenüber, daß wir heute ebensowenig mehr nach

[1]) Weintraud, Kausch.
[2]) Rösch, Riecke.
[3]) Bayer, Eggel.

dem Ort der Fettverbrennung, wie nach dem der Wärmebildung im Organismus suchen. Jede Zelle entnimmt unter normalen Verhältnissen dem Blut die ihr nötigen Nahrungsstoffe, also auch das Fett. Die Annahme, daß eine verminderte Fähigkeit der Zellen, das Fett zu verbrennen infolge mangelnder Oxydation die Ursache der Lipämie sei, macht auch Virchow.

Ebenso nehmen Heyl und Degenhardt eine gewisse Insuffizienz der Gewebe für die Umsetzung, bezw. Verbrennung des dem Blute durch den Chylus zugeführten Fettes an, leiten also das Blutfett aus dem Nahrungsfett ab. Graupner nimmt in seinem Falle, — wie ich glaube mit Recht —, an, daß das Blutfett aus dem Fett des Körpers herstamme. Er fand nämlich auch die von mir (s. o. S. 62) in unserem Falle beschriebenen Veränderungen des Fettgewebes und starken Schwund des Panniculus adiposus.

Coats nimmt an, daß die Fettausscheidung plötzlich im Blutserum vor sich gehe und daß das Fett hierbei sich aus dem Zucker des Blutes bilde, eine Annahme, in der ihm bisher wohl niemand gefolgt ist. Coats glaubt deshalb auch, daß die Lipämie baldigen Tod zur Folge habe. Dem widersprechen zahlreiche Krankenbeobachtungen und Hertz sagt (S. 371): „Jedenfalls scheint ein besonderer Nachteil aus dem Vorhandensein des vermehrten Fettgehaltes des Blutes für das betreffende Individuum nicht zu erwachsen, da die sämtlichen, zum Teil schweren Fälle von Pneumonie, bei welchen die Komplikation beobachtet wurde, in Heilung ausgingen, der Zustand endlich ohne intensive Beschwerden monatelang ertragen wurde.“ Ihm schließt sich Wagner mit den Worten an (S. 22): „Die Prognose der Lipämie ist gut; Fettblut hat wohl noch nie selbständig zum Tode geführt.“

Naunyn nimmt gestörte Zersetzung (Oxydation) als Ursache der Lipämie an.

Ganz abweichend von all diesen Ansichten ist die Annahme Ebsteins, daß das Blutfett durch fettige Degeneration verschiedener Gewebe, vielleicht des Blutes selbst (vgl. Coats) entstehe. Er sagt darüber (2. S. 584): „. . . Die Quelle für die Lipämie . . . Nach der Lage der Sache können wir dieselbe wohl in dem Blute selbst suchen, da sich . . . in den weißen Blutkörperchen

selbst Fettkörnchen fanden ...“ Diese Theorie halte ich keineswegs für genügend begründet. Wenn sich auch ab und zu Fettkörnchen in den Leukocyten finden — es wäre wunderbar, wenn das bei der Lipämie nicht der Fall wäre —, im allgemeinen sind die Leukocyten bei der Lipämie jedenfalls arm an Fetttröpfchen — selbst bei dem hohen Blutfettgehalte in unserem Falle — und von fettigem Zerfall derselben kann keine Rede sein. So enorme Mengen von Fett wie in unserem Falle können doch auch unmöglich von den Leukocyten geliefert werden.

Fraser und Logan sehen in den albuminösen Bestandteilen des Blutes die Quelle des Fettes.

Zaudy erwägt vier Möglichkeiten des Zustandekommens der Lipämie. Er schreibt (S. 304): „Bald scheint eine dauernde Steigerung der Fettzufuhr, bald eine Nichtverbrennung des in normaler Menge eingenommenen Fettes, bald ein gesteigerter Zerfall von Körperfett, bezw. eine Abgabe in das Blut das wesentliche Moment zu sein ... Zu diesen drei Punkten kommt aber noch ein weiterer ... Es fragt sich nämlich, ob eine Lipämie infolge abnorm starker, fettiger Degeneration von Körperzellen entstehen kann.“

Wir sehen, der Erklärungsversuche und Theorien sind viele, aber ich glaube, keine kann uns so recht befriedigen oder von ihrer Richtigkeit überzeugen. Es sind im Grunde nur ganz allgemeine Vorstellungen, und darüber hinaus sind bisher keine Angaben über die Genese der Lipämie gemacht worden. Gestützt auf eine Reihe physiologischer Arbeiten der letzten Jahre, und auf die in unserem Falle angestellten Untersuchungen glaube ich nun aber doch in der Erklärung der Lipämie einen Schritt weiter gehen zu können.

In erster Linie möchte ich hervorheben, daß der Frage nach der Herkunft, der Quelle des Fettes zunächst eine nur untergeordnete Rolle zuzuerkennen ist. Wir müssen hier vor allem mit zwei Möglichkeiten rechnen. Entweder wird dem Blute aus dem Körperfett oder Nahrungsfett (letzteres wohl nur bei der Mästungslipämie) abnormerweise so viel Fett zugeführt, daß die normal arbeitenden Organe es weder alles verbrennen noch ablagern können, oder der Stoffwechsel der Körperzellen ist so geschädigt, daß sie nicht mehr imstande sind, das von

dem Blute ihnen in normaler Weise zugeführte Fett aufzunehmen oder zu verbrennen.

Nehmen wir nun z. B. in unserem Falle eine dieser Möglichkeiten — ganz gleich welche — als Ursache der Lipämie an. Der Kranke hatte schon viele Tage vor dem Tode die Lipämie. Er nahm aber trotzdem Butter, Milch u. a. in reichlicher Menge zu sich, ohne daß Verdauungsstörungen bemerkt wurden. Aus dem Sektionsprotokoll ist auch zu ersehen, daß der Darminhalt keinerlei abnorme Farbe oder Beschaffenheit darbot, trotzdem der Kranke als letzte Nahrung reichlich Milch zu sich genommen hatte. Das zeigt, daß die Fettresorption im Darme bis zum Tode kaum eine wesentliche Störung erlitten haben kann. (Dies ist auch von Zaudy bei Lipämie festgestellt worden.) Trotz der hochgradigen Lipämie führte also der Patient dauernd noch Fett dem Blute zu. Folglich stammte ein Teil des Blutfettes sicherlich aus der Nahrung. Ferner hat er aber, das zeigt der makroskopische und mikroskopische Befund des Fettgewebes, auch sehr viel Körperfett eingeschmolzen, d. h. dem Blute zugeführt, also stammt zweifellos ein anderer Teil des Blutfettes aus dieser Quelle. Mit anderen Worten: Ist einmal die Ursache für die Retention des Fettes im Blute gegeben, dann wird eben alles dem Blute zugeführte Fett (oder der größte Teil desselben) — ganz gleich, aus welcher Quelle es stammt — im Blute zurückgehalten. Die Hauptfrage lautet also, wodurch ist diese Fettretention im Blute bedingt. Erst in zweiter Linie kommen wir dann zu der Frage nach der Fettquelle, die ja eben eine verschiedene sein muß.

Was nun die oben angeführten Erklärungsversuche anbetrifft, so haben dieselben, wie mir scheint, durchweg auf zwei Punkte zu wenig Rücksicht genommen und zwar

1. auf die physiologischen Verhältnisse (Verschiedenheiten des Blutfettgehaltes in der Norm, Resorption und Assimilation der Fette, Fettspaltung im Blute).

2. auf die Ergebnisse der Tierversuche.

Allerdings kostet das Eindringen in die hier in Betracht kommenden, komplizierten und zum Teil noch sehr unklaren physiologischen Verhältnisse viel mühevolle Arbeit, denn die

Literatur ist außerordentlich umfangreich und zerstreut (die wichtigeren Arbeiten finden sich am Schlusse dieser Abhandlung zusammengestellt), aber daß dies nötig und von Vorteil ist, werden die folgenden Zeilen zeigen.

Was zunächst die physiologischen Verhältnisse anbetrifft, so lauten die Angaben über den normalen Fettgehalt des Blutes sehr verschieden. Die ersten, die überhaupt Fett im Blute vorfanden, waren, soweit ich feststellen konnte, Hewson, Lecanu, Vauquelin, Christison, Chevreul, Gmelin und Gugert. Lecanu fand im normalen Blut 0,373—0,657 pCt. Fett. Röhmann und Mühsam fanden als höchsten Fettgehalt des Blutes 0,965 pCt., als niedrigsten 0,668 pCt. Nasse bestimmte die Fettmenge im normalen Serum auf 0,5—1,0 pCt. Kane gibt 1,6—2,0 pCt., Lecanu einmal gar 2,08 pCt. an, während nach Landois das normale Plasma und Serum nur 0,1—0,2 pCt. neutrale Fette (Stearin, Palmitin, Olein) in Form mikroskopisch kleinster Tröpfchen enthalten.

Weitere Angaben über den normalen Fettgehalt des Blutes machen Becquerel und Rodier: 0,05—0,4 pCt., von Jacksch: 0,05—0,16 pCt., Hoppe-Seyler bis zu 0,8 pCt., Méhu im Hundeblut 2 pCt. (?), bei Phosphorvergiftung 3 pCt., Kumagava und Kaneda: 0,22 pCt., Engelhardt: 0,101—0,273 pCt., im Durchschnitt 0,194 pCt., Bornstein: 0,562—1,096 pCt. Mit Recht führt Bönninger diese verschiedenen Angaben auf die Verschiedenheit und zum Teil große Unzuverlässigkeit der Untersuchungsmethoden zurück. Die weitere Vervollkommnung der Methode der Fettbestimmung verdanken wir vor allem Pflüger und seinen Schülern Dormeyer und Nerking. Dormeyer wies nach, daß vor allem die Extraktion der getrockneten und pulverisierten Organe mit Äther viel zu niedrige Werte für den Fettgehalt gibt. Schulz führte denselben Nachweis für die Fettbestimmung am getrockneten Blut.

Behandelt man den Rückstand mit Alkohol, so läßt sich noch weiter eine erhebliche Menge Ätherextrakt aus demselben gewinnen. Völlig sicher, alles Fett erhalten zu haben, ist man aber erst, wenn man der Ätherextraktion eine Pepsinsalzsäureverdauung vorausschickt.

Cohnstein und Michaëlis endlich wiesen nach, daß die

Lipolyse (s. unten) eine Quelle erheblicher Fehler bei der Bestimmung des Blutfettgehaltes darstellen könne. Bönninger bestimmte nun den Fettgehalt des Blutes mit genaueren Methoden und fand bei Carcinoma oesophagi 1,4 pCt., Diabetes 0,95 pCt., Sublimatvergiftung 0,85 pCt., Nephritis 1,1 pCt., Tabes 0,89 pCt., bei verschiedenen anderen Krankheiten 0,735—1,07 pCt. Er zieht aus seinen Analysen den Schluß, „daß der Fettgehalt des menschlichen Blutes ziemlich konstant ist und zwar normal zwischen 0,75 und 0,85 liegt“. Engelhardt fand bei hochgradiger Kachexie (Phthise, Karzinom) im Blute 0,112—0,289 pCt. Fett. Aus all diesen Analysen dürfen wir, wie mir scheint, den Schluß ziehen, daß der Fettgehalt des Blutes normalerweise unter 1 pCt. liegt.

Es fragt sich nun, welche Momente schon physiologischerweise eine Änderung des Fettgehaltes im Blute bedingen. Man könnte zunächst vermuten, daß gesteigerte Fettzufuhr auch den Fettgehalt des Blutes erhöht, ja es ist dies auch von einigen behauptet worden. Aber aus den Versuchen von F. Hoffmann, Bornstein, Munk und O. Frank geht mit Sicherheit hervor, daß selbst bei äußerster Fettzufuhr (bei Hunden wenigstens) keine wesentliche Erhöhung des Fettgehaltes im Blute eintritt, daß also „das resorbierte und mittels des Chylusstromes ins Blut ergossene Nahrungsfett nicht lange im Blute verweilt, sondern letzterem von den Geweben schnell entzogen wird“ (Munk, S. 421). Ich möchte jedoch lieber sagen, „im Blute schnell verschwindet“, denn wir werden weiter unten sehen, daß das Blut an und für sich normalerweise „lipolytische Eigenschaften“ hat. Es hat zwar Röhrig bei einem Hunde nach mehrtägigem Fasten 0,5—0,7 pCt., nach reichlicher Fettfütterung 1,25 pCt. Fett im Blute gefunden, also eine nicht unwesentliche Steigerung. Aber aus den Versuchen und Analysen von Cohnstein und Michaëlis geht hervor, daß diese Vermehrung des Blutfettgehaltes allerdings nach reichlicher Fettzufuhr eintritt (das in den Blutstrom ergossene Chylusfett kann ja doch auch nicht momentan verschwinden), daß dieselbe aber für gewöhnlich sehr rasch, binnen wenigen Minuten wieder vorübergeht. Diese Tatsachen weisen also schon darauf hin, daß auch bei der Mästungslipämie noch andere Faktoren mit im Spiele sein müssen,

als allein gesteigerte Fettzufuhr. Daß die physiologischen Verhältnisse auch in dieser Frage sehr kompliziert liegen und noch manches der Aufklärung bedarf, geht übrigens aus den Angaben von d'Amato hervor, der auch bei reiner starker Eiweißzufuhr und noch mehr bei reichlicher Kohlehydratzufuhr — also ohne daß Fett in der Nahrung zugeführt würde — Steigerung des Blutfettgehaltes fand.

Von großer Wichtigkeit für die Beantwortung unserer Frage nach der Genese der Lipämie erscheint mir nun die sicher festgestellte Tatsache, daß der Fettgehalt des Blutes im Hungerzustande wesentlich erhöht ist. Während wir also durch reichliche Fettzufuhr den Fettgehalt des Blutes nicht für längere Zeit erhöhen können, gelingt dies gerade im Gegenteil durch Abschneidung aller Nahrungsmittel. So fanden z. B. Rollet beim Hunde nach mehrtägigem Fasten noch 0,5—0,7 pCt. Fett im Blut, Bidder und Schmidt bei einer Katze nach 18tägigem Hungern 0,47 pCt. Kumagava und Kaneda fanden bei einem Hunde, der 24 Tage gehungert hatte 0,49 pCt., bei dem während dieser Zeit gefütterten Kontrollhunde 0,22 pCt. Fett im Blute. Schulz endlich wies durch zahlreiche Analysen bei verschiedenen Tieren (Hund, Taube, Kaninchen) eine regelmäßige Steigerung des Blutfettgehaltes im Hungerzustande um 30—100 pCt. nach. Daddi schließlich stellte fest, daß der Blutfettgehalt beim Hunde in den ersten 10 Hungertagen zunimmt, um dann langsam bis zum Hungertode zu sinken (wie ja nicht anders zu erwarten war). Hiermit stimmen die Beobachtungen am Menschen überein. Der Kranke mit Oesophaguskrebs von Bönninger hatte einen sehr hohen Blutfettgehalt (1,4 pCt.), er befand sich in hochgradigem Hungerzustand; erreicht aber die Kachexie ihre höchsten Grade (vor dem Tode), so sinkt auch der Blutfettgehalt wieder (s. oben, Engelhardt).

Durch all diese Untersuchungen ist wohl mit Sicherheit erwiesen, daß im Hungerzustande Körperfett in die Blutbahn übergeht und so den Organen zugeführt wird. Wir müssen demnach annehmen, daß im Hungerzustande das Blut die Fähigkeit erlangt, das Körperfett aus den Fettdepots aufzusaugen (während es sonst gerade Fett an sie abgibt), und auch dasselbe gegenüber den Anforderungen der Gewebszellen energischer fest-

zuhalten. Was liegt da näher, als für die Erklärung der Lipämie einen solch pathologisch gesteigerten Zustand des Blutes infolge eines abnormen Hungerzustandes des Körpers anzunehmen. Vor allem für den Diabetes läge diese Annahme nahe; denn hier besteht ein sehr starker Hungerzustand des Organismus. Das wissen wir nicht nur daraus, daß die Zuckerverbrennung tatsächlich hochgradig gestört ist, sondern auch von den Kranken selbst, deren erste Klage ja so häufig das nicht zu stillende Hungergefühl ist. Es wäre dann weiter zu untersuchen, wodurch diese abnorme Bluteigenschaft im Hungerzustande bedingt ist, eine Frage, deren Beantwortung für das Verständnis der Lipämie natürlich von größter Wichtigkeit ist, denn auch beim Diabetes führt der Hungerzustand ja nur selten zu richtiger Lipämie. Aber auch für die Lösung dieser Frage scheinen mir schon Anhaltspunkte gefunden zu sein. Hürthle wies nach, daß normalerweise im Blutserum esterartige Verbindungen des Cholestearins mit Ölsäure und mit Palmatinsäure vorkommen, und gibt an, daß er diese Verbindung aus dem Blute beim Hunger in größeren Mengen gewonnen habe als aus dem normalen Blute. Demnach schreibt er dieser Verbindung eine Bedeutung im Hungerzustande zu. Man könnte also die Hypothese machen, daß beim Hunger durch den verhältnismäßig vermehrten Zerfall des Organeiweißes mehr Cholestearin als in der Norm gebildet wird, dieses mit den Fettsäuren die genannten Verbindungen eingeht und diese die Ursache dafür sind, daß im Hungerzustand das Blut mehr Fett aus den Fettdepots aufsaugt und festhält als sonst. Nach Landois (S. 73) soll überhaupt bei stärkerem Eiweißzerfall der Fettgehalt des Blutes zunehmen. Daß das Cholestearin ferner ein Produkt des Eiweißzerfalls ist, wird heute wohl allgemein angenommen.[1]) Mit dieser Auffassung nun würde der in unserem Falle nachgewiesene ganz abnorme Cholestearingehalt des Blutes übereinstimmen. Immerhin sind dies aber nur Hypothesen, vielleicht sind die Tatsachen auch anders zu deuten.

Bei dem Versuch einer Erklärung des Zustandekommens der Lipämie haben wir aber noch eine Reihe anderer physiologischer Tatsachen zu berücksichtigen. Zunächst gilt es hier, alles das zu überblicken, was bisher über die Fettresorption,

[1]) Ziegler, Munk.

-ablagerung und -zerstörung im Organismus als sichere Tatsache festgestellt ist, ein Gebiet, das leider immer noch in unendlich vielen und zum Teil grundlegenden Fragen der Aufklärung durch die Physiologen und Chemiker harrt.

Zunächst wäre von Wichtigkeit zu wissen, ob das Fett der Nahrung einen wesentlichen Einfluß auf die Zusammensetzung des Körperfetts hat. Diese Frage wird zwar von manchen verneint[1]), von den meisten dagegen heutzutage bejaht[2]), wenn auch mit gewissen Einschränkungen. Ihre Entscheidung ist sehr schwierig, da einerseits die Zusammensetzung des Körperfetts eine ziemlich wechselnde ist (Pflüger), andrerseits wir in der Nahrung sehr verschiedene Fette aufnehmen. So fanden

Erben im menschlichen Chylusfett: 58,4 pCt. Ölsäure; 31,3 pCt. Stearinsäure; 10,3 pCt. Palmitinsäure.

Langer im Fett des Erwachsenen: 89,8 pCt. Ölsäure; 2,04 pCt. Stearinsäure; 8,16 pCt. Palmitinsäure (der gesamten Fettsäuren).

Lebedeff a) im menschlichen Fett vom Darm: 74,4—76,6 pCt. Oleïnsäure; 22,0—20,9 pCt. Palmitin- und Stearinsäure;

b) im menschlichen Unterhautfett: 78,6—80,0 pCt. Oleïnsäure; 16,7—14,7 pCt. feste Fettsäuren;

c) im Fett einer menschlichen Milchdrüse: 66,7 pCt. Oleïnsäure; 25,2 pCt. Palmitin- und Stearinsäure.

O. Schulz im Fett eines menschlichen Lipoms: 65,57 pCt. Ölsäure; 29,84 pCt. Stearinsäure und 4,59 pCt. Palmitinsäure.

Das Fett des Säuglings enthält viel größere Mengen fester Fettsäuren. Diesen geringeren Ölsäuregehalt beim Säugling sucht Langer dadurch zu erklären, daß der Säugling sich nur von Milch nährt, die sehr viel mehr feste Fette enthält, z. B. enthält nach Lebedeff das

Fett der Kuhmilch: 36,6—37,7 pCt. Ölsäure, 41,7 pCt. feste Säuren;

Fett der menschlichen Milch: 65,2—65,8 pCt. Ölsäure, 29,1 bis 28,8 pCt. feste Säuren.

[1]) Radziejewski.

[2]) J. Munk, Fr. Hoffmann, Lebedeff, Langer.

Folglich muß auch das Fett des Säuglings weniger Ölsäure enthalten als das Fett des Erwachsenen. Vergleichen wir nun hiermit den in unserem Falle gefundenen Ölsäuregehalt, so scheint derselbe für menschliches Fett ziemlich gering zu sein, jedenfalls ist er aber nicht so gering, daß man das Blutfett deshalb allein aus der Nahrung des Kranken, die ja von Fetten in den letzten Tagen hauptsächlich Milchfett enthielt (Milch, Butter), herleiten könnte. Dagegen mag die Zumischung von Milchfett zu dem im Blute kreisenden Körperfett wohl den Ölsäuregehalt des gesamten Blutfettes herabgesetzt haben. Wir kommen also auf diesem Wege zu demselben Resultate bezüglich der Herkunft des Fettes in unserem Falle, wie auf Grund der oben (s. S. 227) angestellten Überlegung. Auch die festgestellten Tatsachen — der für menschliches Fett etwas geringe Gehalt an Ölsäure und andrerseits der Befund am Fettgewebe — machen es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß das Blutfett in unserem Falle sich sowohl vom Körperfett wie vom Nahrungsfett herleitet.

Leider ist ja der Vorgang der Fettresorption im Darme noch immer ein — gerade in letzter Zeit wieder — viel umstrittenes Gebiet. Während auf der einen Seite behauptet wird, daß das Fett nur in wasserlöslicher Form resorbiert werden könne, d. h. daß die Fette, wie die anderen Nährstoffe im Darm hydrolytisch gespalten werden, um resorbiert werden zu können (vgl. Pflüger, ferner Henriques und Hansen), nehmen Munk, Hofbauer u. a. an, daß das Fett vor allem in feinster Emulsion aufgenommen wird. Falls sich die Angaben Kischenskys bestätigen, der den Durchtritt feinster Fetttröpfchen durch den Cuticularsaum der Darmzottenepithelien mit Hilfe der Scharlach-R-Färbung mikroskopisch nachgewiesen und so ein wesentliches Argument Pflügers anscheinend widerlegt hat, dann dürfte die Fettresorption im Darm vielleicht auf beide Arten sich vollziehen. Letzteres halte ich allerdings nicht für sehr wahrscheinlich, und Pflüger hat bisher alle Einwände seiner Gegner in so überzeugender Weise widerlegt, daß ich seinen Satz: „Alle Verdauung ist Hydrolyse“ im wesentlichen auch bezüglich der Fettverdauung für völlig gesichert halte. Für unsere Frage hier ist nur die Tatsache wichtig, daß schon die Darmepithelien die Fähigkeit besitzen, aus gelösten, mit der Nahrung ihnen zu-

geführten Fettsäuren wieder Neutralfette zu bilden.[1]) Diese Fähigkeit kommt nämlich, wie wir noch sehen werden, auch zahlreichen anderen Körperzellen zu, und spielt auch bei der Lipämie eine Rolle.

Es wäre hier noch kurz die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß das Blutfett bei der Lipämie durch fettige Degeneration der Körperzellen[2]) in das Blut gelangt sei. Die tatsächlich vorgefundene fettige Entartung der Organe ist aber viel zu gering, als daß sie als Quelle der enormen Fettmengen im Blute angesehen werden könnte. Sodann müßte das Fett in den Zellen zunächst wieder in lösliche Form übergeführt werden, ehe es wieder in das Blut übertritt, denn die Zellen können doch unmöglich Fettkörnchen durch die Kapillarwand hindurch direkt an das Blut abgeben, ebenso wie sie es nur in gelöster Form vom Blute aufnehmen.[3]) Diese Fähigkeit können wir wohl bei Leukocyten und Wanderzellen, vielleicht auch bei den Darmepithelien (wo übrigens auch keine trennende Kapillarwand vorhanden ist) annehmen, aber doch unmöglich bei den anderen Epithelien, den Muskelfasern u. s. w.

Sodann aber kann man, wie ich glaube, heute eine direkte Entstehung von Fett aus Eiweiß (Voit) nicht mehr gut annehmen. Der Beweis hierfür steht immer noch aus (Pflüger), und zum wenigsten haben zahlreiche Arbeiten[4]) gezeigt, daß das Fett der fettig degenerierten Organe sich vom Körperfett herleitet.[5]) Leiten wir also bei der Lipämie das Fett aus fettig degenerierten Zellen ab, so führen wir damit indirekt seine Quelle ebenfalls auf das Nahrungsfett zurück.

Dem könnte entgegengehalten werden, daß in der Tat bei fettigen Degenerationen eine Erhöhung des Blutfettgehaltes gefunden worden ist (z. B. von Mehu Steigerung um 50 pCt. bei

[1]) Radziejewski, Munk.

[2]) Ebstein, Zaudy.

[3]) Hester u. a.

[4]) Rosenfeld, Rumpf und Schumm, Athanasiu, Hester, Lindemann, Lebedeff u. a.

[5]) Damit ist noch nicht gesagt, wie manche annehmen zu müssen glauben, daß wir zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration keinen Unterschied mehr machen dürfen.

Phosphorvergiftung des Hundes), ja mehrere Forscher[1]) haben direkt bei Phosphorvergiftung die Fetttropfen in der Blutbahn, ja Fettembolien in Lungen und Nieren nachgewiesen. Dies alles beweist aber meines Erachtens nur, daß bei Phosphorvergiftung

1. eine hochgradige Störung der Blutlypolyse (s. unten) vorhanden ist und

2. zugleich mit dem Eiweißzerfall (vielleicht infolge desselben) eine starke Einschwemmung von Körperfett in die Blutbahn erfolgt ist.

Wäre letzteres nicht der Fall, so könnten ja auch die degenerierenden Zellen kein Körperfett enthalten. Der Nachweis, daß in der Tat bei Phosphorvergiftung ein Fetttransport im Körper stattfinde, ist von Leo erbracht worden. Also nicht die fettige Degeneration der Zellen bewirkt einen höheren Gehalt des Blutes an Fett, sondern umgekehrt der erhöhte Blutfettgehalt ist ein Zeichen des Transportes von Körperfett zu den degenerierenden Zellen.

Als letzte Quelle für das Blutfett könnten schließlich die Kohlehydrate des Blutes angesehen werden, eine Annahme, die gerade bei der diabetischen Hyperglykämie nicht fern liegt. Es ist auch nicht zu leugnen, daß eine solche Fettsynthese aus Kohlehydraten bei der Diabeteslipämie möglich wäre, es ständen ja im Blute reichlich Kohlehydrate zur Verfügung. Irgendwelche Anhaltspunkte sind dafür aber bisher nicht gefunden worden. Es müßte dann doch mit dem Auftreten der Lipämie der Zuckergehalt des Urins bei Diabetes abnehmen, was bisher, soviel ich sehe, nicht beobachtet worden ist. Die Mästungslipämie der Gänse bleibt ferner völlig aus, wenn dieselben nur mit Kohlehydraten und Eiweiß gemästet werden (Bleibtreu). Auch ist bisher Fettbildung aus Kohlehydraten im Körper mit Sicherheit nur nachgewiesen worden, wenn dieselben im Überschuß in der Nahrung gegeben werden, und auch dann nur bei gleichzeitiger reichlicher Eiweißzufuhr. Diese Bedingungen scheinen bei Diabetes meist nicht erfüllt zu sein, und v. Noorden sagt (S. 43): „Bei ausgesprochenem Diabetes ist sowohl die Fähigkeit der Zucker-

[1]) Corin und Ansiaux, Puppe.

verbrennung, wie auch die Fähigkeit der Fettbildung aus Kohlehydrat dem Körper mehr oder weniger abhanden gekommen.“ Der Annahme, daß bei der Lipämie die Fettbildung im Blute aus Kohlehydraten sich vollziehe, widerspricht ferner die Beobachtung Graupners, der in seinem Falle trotz des sehr hohen Fettgehaltes im Blute noch 0,36 pCt. Zucker (normal 0,05—0,15) nachwies. Wollte man also eine Entstehung des Fettes aus Zucker annehmen, so könnte man doch wohl kaum noch einen so erhöhten Zuckergehalt des Blutes antreffen.

Wir haben nunmehr eine weitere, von den Autoren bisher überhaupt nicht erwähnte und doch, wie wir sehen werden, sehr wichtige Ursache für die Entstehung der Lipämie in Erwägung zu ziehen, das ist die Störung des Fettübertritts aus dem Blute in die Zellen. Die Zellen können in normaler Weise das Fett verarbeiten, die Fettaufnahme in das Blut kann völlig regelrecht sein, sobald der Übertritt des Fettes aus dem Blut in die Zellen gestört oder völlig verhindert ist, muß Lipämie die notwendige Folge sein.

Hier müssen wir uns natürlich zunächst darüber klar werden, auf welche Weise sich normalerweise der Übergang des Fettes aus dem Blute in die Körperzellen vollzieht. Cohnstein und Michaëlis wiesen zuerst darauf hin, daß unmöglich die Fettkörnchen die Wandung der Kapillaren durchdringen können, und die meisten Autoren[1]) nehmen an, daß der Aufnahme des Nahrungsfettes in die Zellen eine Spaltung desselben vorausgeht, welcher, falls das Fett in der Zelle abgelagert wird, wieder eine Synthese zu Fett folgt. Die dem Blut durch den Chylus zugeführten Fettkörnchen können also nicht in unveränderter Form in die Zellen abgelagert werden, und ebenso wird das Fett von den Zellen nur nach vorheriger Spaltung aufgenommen, assimiliert und verbrannt. Soll also das durch die Nahrung dem Chylus und durch diesen dem Blut zugeführte Fett im Körper verwendet werden — sei es zur Aufspeicherung, sei es zur Verbrennung —, so muß es unbedingt im Blute gelöst, bezw. gespalten werden. Es ist nun durch mehrere verdienstvolle Arbeiten von Cohnstein und Michaëlis, Hanriot u. a. tatsächlich nachgewiesen worden, daß das rasche Verschwinden des Fettes im Blute nach der Nahrungsaufnahme in erster Linie

[1]) Flemming, Lindemann, Hester u. a.

auf diese Spaltung des Fettes, die Lipolyse, zurückzuführen ist. Die Nahrungsfette werden nach diesen Untersuchungen bereits im Blute selbst in wasserlösliche Körper übergeführt, deren Natur allerdings noch nicht festgestellt werden konnte. Vielleicht entstehen Seifen dabei, das gewinnt auch durch die neueren Untersuchungen Hanriots an Wahrscheinlichkeit. Man kann diese Spaltung der Chylusfette durch das Blut im Reagenzglase nachweisen[1]), sie bleibt aus bei Abschluß von Sauerstoff, und scheint mir diese Tatsache (die allerdings in neuester Zeit bestritten wird[2])) von Bedeutung für die Arten von Lipämie zu sein, die bei dyspnoischen Zuständen (Pneumonie, Phthise u. s. w.) angeblich beobachtet wurden.

Die Art und Weise, wie diese Umwandlung des Fettes im Blute sich vollzieht, scheint mir allerdings noch sehr der Aufklärung zu bedürfen. Mehrere Angaben erfordern dringend eine Nachprüfung, und vor allem muß die Behauptung Hanriots, daß die Lipolyse auf einem Ferment beruhe, noch weiter gestützt werden. Gesichert erscheint mir bisher vor allem die Lehre Pflügers, daß die Körperzellen Fette nicht in Tröpfchenform, sondern nur in wässriger Lösung aufnehmen. Ich glaube, daß auch hier der Satz Pflügers zu Recht besteht: „Alle Resorption ist Hydrodiffusion“. Also muß auch das Blut die ihm vom Chylus zugeführten Fetttröpfchen in wasserlösliche Produkte umwandeln, bezw. spalten, wenn die Körperzellen das Nahrungsfett ausnutzen sollen. Auch hiernach müssen also dem Blute lipolytische Eigenschaften zukommen.

Nach dem Gesagten ergibt es sich von selbst, daß eine Störung oder Aufhebung der lipolytischen Kraft des Blutes unbedingt Lipämie zur Folge haben muß. Wird das Fett nicht mehr gespalten, so können es die Organe eben nicht mehr aufnehmen, es bleibt also im Blute.

Daß in unserem Falle eine Lipolyse im Blute nicht mehr stattgefunden hat, dürfen wir bei dem enormen Fettreichtum des Blutes wohl annehmen. Es gelang mir jedoch dafür, daß das Blut in unserem Falle jede lipolytische Kraft eingebüßt hatte,

[1]) Cohnstein und Michaëlis, d'Amato, Hamburger.
[2]) Weigert, d'Amato.

den sicheren Beweis zu erbringen durch Feststellung folgender Tatsachen:

1. Der Fettgehalt des Blutes nahm auch bei längerem Stehen des Blutes an der Luft nicht ab. Nach Cohnstein und Michaëlis hätte dies unbedingt eintreten müssen, falls dem Blute noch lipolytische Kraft zukam.

2. Die Bestimmung des Fettgehaltes im Serum ergab — 3 Wochen nach der Sektion ausgeführt — keine Spur Fettverlust, eher eine, allerdings geringe Zunahme des Fettgehaltes. Damit ist bewiesen, daß die Lipolyse in unserem Falle vollständig aufgehoben war, ja daß dem Blute vielleicht liposynthetische Kraft zukam.[1])

3. Die Fettbestimmung durch Ausschütteln des frischen Blutes mit Äther und die durch Eintrocknen des Blutes im Brutschrank mit nachfolgender Alkoholbehandlung und Ätherextraktion ergab keine wesentlich verschiedenen Resultate. Bei ungestörter Lipolyse hätte in letzterem Falle ein sehr erheblicher Fettverlust (nach Cohnstein und Michaëlis bis zu 77 pCt.) eintreten müssen.

4. Ich setzte zu 0,252 g reinen, durch Ätherextrakt gewonnen, auf 37 ° C. erwärmten Blutfettes von unserem Falle 8 g frischen menschlichen Blutes zu, das von einem an Gastroenteritis verstorbenen Kinde stammte. Nach längerem Schütteln (um möglichst das Fett in dem Blut zu emulgieren) und 24 stündigem Verweilen in dem Brutschrank bei 37 ° C., konnte ich nur mehr 0,116 g Ätherextrakt aus dem Gemisch gewinnen (trotz vorausgeschickter Pepsin-Salzsäure-Verdauung). Nimmt man also selbst an, daß das kindliche Blut keine Spur Fett enthalten hätte, so wäre demnach ein Verlust von mindestens 0,136 g Fett = 54 pCt. durch die Lipolyse eingetreten. Dies beweist, daß nicht die Art des Fettes in unserem Falle der Lipolyse Hindernisse entgegensetzte, sondern daß eben das Blut in unserem Falle jede Spur lipolytischer Kraft verloren hatte.

[1]) Erwiesen ist das letztere nicht, da ja die verschiedenen Blutproben (s. oben) schon an und für sich geringe Differenzen im Fettgehalt zeigten, also nur wenig erhöhter Fettgehalt schon hierauf beruhen konnte. Ich nehme das letztere an.

Mit diesem Nachweis verlassen wir vollständig das Gebiet der Theorien und Vermutungen und haben damit die Ursache der Lipämie mit Sicherheit erkannt, indem wir die abnorme Funktion des Blutes sozusagen im Reagensglase nachgewiesen haben. Wir dürfen also jetzt den Satz aufstellen: Die letzte Ursache der Lipämie in unserem Falle (wie jeder Lipämie) ist das (mehr oder weniger) vollständige Erlöschen der lipolytischen Kraft des Blutes.

Aber wir können noch wesentlich weiter gehen. Die physiologischen Tatsachen geben uns eine Reihe von Momenten an die Hand, die uns auch auf die Ursachen dieser Aufhebung der Lipolyse hinweisen.

Zunächst soll die Lipolyse nach Cohnstein und Michaëlis an die roten Blutkörperchen gebunden sein. Das anscheinend konstante Verschwinden der Eosinophilie der Erythrocyten bei Diabetes kann, wie ich glaube, schon genügend darauf hinweisen, daß eine Veränderung, Schädigung derselben vorliegt. In unserem Falle konnten wir noch nachweisen, daß eine nicht geringe Zerstörung von roten Blutkörperchen stattgefunden haben müsse (Blutpigment in Milz und Leber, Eiweißarmut des Blutes), kurz auch die anatomischen Befunde machten eine hochgradige Schädigung der roten Blutkörperchen nicht unwahrscheinlich. Hanriot hat nun in mehreren Arbeiten eingehend nachzuweisen gesucht, daß diese lipolytische Funktion des Blutes auf einem Ferment, der Lipase, beruht. Während aber Cohnstein und Michaëlis angenommen hatten, daß dieses fettspaltende Ferment in den roten Blutkörperchen vorhanden sein müsse, behauptet Hamburger, daß es auch in Ascitesflüssigkeit, Lymphe und Chylus vorhanden sei und seine Wirkung bei Berührung mit Blutzellen und unter Sauerstoffzufuhr entfalte. Mir scheint es nach dem Studium der einschlägigen Literatur nicht unwahrscheinlich, daß außer dem Blute auch jede lebende Zelle lipolytische Kräfte entfalten kann; für die Lymphdrüsen ist der Beweis hierfür bereits durch Poulain erbracht. Wie dem aber auch sei, an der Tatsache der Lipolyse im normalen Blute ist nach all diesen Untersuchungen nicht mehr zu zweifeln.

Hanriot unterwarf dieses fettspaltende Blutferment, welches schon im Blute des Foetus vorhanden sein soll [1]), genauen Unter-

[1]) Hanriot und Clerc.

suchungen und stellte eine Reihe höchst wichtiger und interessanter Tatsachen fest, die auch für das Verständnis der Lipämie von wesentlicher Bedeutung sind. Sie lauten kurz, soweit sie für unsere Frage hier von Interesse sind:

1. Die lipolytische Kraft des Blutserums wird durch Zusatz von Säuren (Essigsäure und zahlreiche andere organische und anorganische Säuren) entsprechend abgeschwächt und schließlich ganz aufgehoben.

2. Die Wirksamkeit der Lipase wird durch die Gegenwart des einen der Fettspaltungsprodukte abgeschwächt, wenn dies im Überschuß vorhanden, vollkommen aufgehoben.

3. Steigt der Überschuß der Fermentationsprodukte weiter, so kehrt sich die gewöhnliche Wirkung der Lipase in das Gegenteil um: Es tritt wieder eine Synthese zu Fett ein. Brachte er z. B. ein Blutserum, dessen lipolytische Kraft geprüft war, mit einem Überschuß von Buttersäure und Glycerin zusammen, so waren bereits nach 1½ Stunden 54 pCt. der Säure gebunden.

Sollten diese interessanten Untersuchungen weitere Bestätigung finden, so wären sie geeignet, ein Licht auf die Diabeteslipämie zu werfen. Wir wissen, daß in schweren Diabetesfällen, eine starke Säurebildung, die diabetische Acidosis besteht, und es ist aus der Hanriotschen Untersuchung zu schließen, daß diese Säureüberladung die lipolytische Funktion des Blutes mehr oder weniger schwer schädigen muß. Außerdem sahen wir in unserem Falle, daß das Zellprotoplasma fast des gesamten Organismus die Fettverarbeitung eingestellt hatte (fettige Degeneration ohne Kernzerfall fast in allen Organen). Infolgedessen nahmen die Zellen keine Fettspaltungsprodukte mehr auf, diese sammelten sich also immer mehr im Blute an. Hierdurch wird aber nach Hanriot (s. oben 2. Satz) die Lipolyse des Blutes abgeschwächt, ja ganz aufgehoben und schließlich umgekehrt: Im Blute vollzieht sich eine Liposynthese.

Stellen wir nunmehr die Frage: Könnte das Blutfett in unserem Falle nicht auch von der fettigen Degeneration des Bluteiweißes selbst herrühren? Dafür sprechen ja vielleicht 2 Gründe: 1. der in unserem Falle festgestellte abnorm geringe

Eiweißgehalt des Blutes. Es hat also ein hochgradiger Eiweißverlust des Blutes stattgefunden; und 2. die Cholesterämie. Sie zeigt uns starken Eiweißzerfall an, und dieser könnte ja auch im Blute selbst stattgefunden haben. Bei dieser Betrachtung könnte man also die gestellte Frage vielleicht bejahen. Macht man sich aber die in Betracht kommenden Verhältnisse völlig klar, so ergibt sich, daß die Frage in dieser Form eigentlich gegenstandslos ist. Daß das im Blute circulierende „tote Eiweiß" (Voit) nicht fettig zerfallen kann, müssen wir annehmen, solange Fettbildung aus Eiweiß nicht mit Sicherheit nachgewiesen ist. Für die fettige Degeneration des lebenden Eiweißes, des Zellprotoplasmas haben wir nun aber zwei Tatsachen im Auge zu behalten:

1. Das Fett der fettig degenerierten Zelle leitet sich her aus dem Blutfett (Körperfett, Nahrungsfett).

2. Die Zelle nimmt aus dem Blute nur die Fettspaltungsprodukte auf.

Das Blut spaltet also normalerweise das Fett in die wasserlöslichen Fettspaltungsprodukte a + b. Die Zelle nimmt a + b auf und verbrennt sie in der Norm bis zu Kohlensäure. Wird das Zellenleben dagegen schwer geschädigt, so hört diese Verarbeitung der Fettspaltungsprodukte auf, und die Zelle baut aus a + b wieder Fett auf: Liposynthese, fettige Degeneration der Zelle. (Daß dieser Auf- und Abbau an die Altmannschen Zellgranula gebunden ist[1]), spricht nur für diese Auffassung.) Fettige Degeneration des im Blute vorhandenen lebenden Eiweißes besteht also nur darin, daß das Protoplasma aus den ihm gelieferten Fettspaltungsprodukten, statt sie weiter zu verarbeiten, wieder Fett aufbaut. Mit anderen Worten: ein Zerfall des lebenden Eiweißes im Blute schwächt direkt die lipolytische Funktion des Blutes. Wir sehen demnach, daß die alle Organe treffende Schädlichkeit, die in den Zellen das Bild der fettigen Degeneration hervorruft, ebenso auf das lebende Eiweiß des Blutes wirken muß und dadurch direkt die Lipolyse schädigt. Daß aber diesen Veränderungen des Bluteiweißes eine besonders große Bedeutung für die Lipämie beigemessen werden muß, kann ich bei dem Fehlen hochgradiger

[1]) Altmann, Krehl, Metzner, Lubarsch, Arnold.

Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen, der Träger des lebendigen Eiweißes im Blut, nicht annehmen.

Nach alledem kommen wir also zu dem Schlusse: Der Eiweißzerfall des Organismus schädigt die lipolytischen Funktionen der Zellen und des Blutes, ja kann sie in das Gegenteil umkehren.

Das sind alles Momente, die uns gerade in unserem Falle die Aufhebung der Lipolyse im Blute erklärlich machen können. Entweder müssen sie alle zusammentreffen, damit eine genuine Lipämie wirklich zustande kommt, oder es muß sich noch ein anderer Faktor — vielleicht eine hochgradige Schädigung des Pankreas, s. unten — hinzugesellen. Für gewöhnlich finden wir ja gerade beim Diabetiker eine ausgezeichnete Verwertung der Nahrungsfette, die doch so oft seine Hauptnahrung bilden müssen.

Hier liegt nun auch die klinische Bedeutung der Lipämie. Ich kann ebensowenig Coats beistimmen, der in ihr eine stets rasch tödlich verlaufende Krankheit erblickt, wie jenen, die die Lipämie für eine interessante, aber sehr ungefährliche Anomalie halten. Letzteres mag bei anderen Arten von Lipämie der Fall sein, für den Diabetes stellt die Lipämie eine sehr schwere Komplikation dar, die meist ein Zeichen des nahen Endes ist. Der Diabetiker nutzt die Kohlehydrate nicht aus, wenn nun auch das Fett nicht mehr verarbeitet werden kann, dann muß der Organismus ja ausschließlich von Eiweiß leben. Die Eiweißzersetzung steigert wieder die Lipämie u. s. w., so daß bald der Tod eintreten muß. Es wird denn auch Lipämie bei Diabetes nur in schweren Fällen beobachtet (Naunyn). Mit anderen Worten: Die Prognose der Lipämie — sowohl quoad vitam wie quoad restitutionem — hängt völlig vom Grundleiden ab. Sie ist bei Alkohollipämie stets gut, bei Diabeteslipämie ebenso regelmäßig sehr schlecht, vielleicht infaust. Der Ausgang der Diabeteslipämie ist also wohl stets baldiger Tod.

In weitaus den meisten Fällen von Diabetes tritt ja zum Glück diese Störung der Lipolyse im Blute nicht ein. Ja die Untersuchungen über die lipolytische Kraft des Blutes im normalen und pathologischen Zustande haben gerade beim (unkomplizierten) Diabetes häufig eine Steigerung derselben ergeben. Einige Ergebnisse dieser Untersuchungen seien hier kurz angeführt:

Carrière fand, daß die lipolytische Kraft des Blutes bei verschiedenen Tierklassen nicht unerheblich schwankt, bei gesunden Menschen hingegen eine konstante Größe ist. Steigerung der Blutlipolyse fand Carrière in einem Falle von Fettsucht, bei 3 Diabetikern und bei Pneumonie. Eine Verminderung ließ sich feststellen bei zahlreichen chronischen Herz- und Lebererkrankungen, bösartigen Tumoren und vor allem bei Phthisis pulmonum, wo die Verminderung der Schwere der Erkrankung ziemlich proportional war. Achard und Clerc fanden eine Steigerung der fettspaltenden Kraft des menschlichen Blutserums bei 9 Kindern, 7 Diabetikern, einem Fettleibigen und einem Myxödematösen. Es ließ sich jedoch nicht nachweisen, daß, je schwerer der Diabetes, desto stärker die lipolytische Kraft des Blutes sei, und vor allem zeigen nicht alle Diabetiker diese Steigerung. Stets nimmt die Lipolyse erheblich ab bei eintretender stärkerer Kachexie. Bei zahlreichen anderen, akuten und chronischen Krankheiten fanden Achard und Clerc die Lipolyse normal.

Die angeführten Beobachtungen zeigen auch Wege genug, auf denen auch bei anderen Erkrankungen, z. B. Alkoholismus, Lipämie entstehen kann. Doch wird dies erst durch weitere Forschungen begründet werden müssen.

Fassen wir nunmehr die Ursachen der Lipämie, soweit sie uns durch die vorliegenden Untersuchungen bekannt geworden sind, zusammen, so müssen wir sagen:

1. Jede Lipämie beruht in letzter Linie auf einer Schädigung der lipolytischen Kraft des Blutes. Diese Schädigung kann so stark werden, daß sie zu einer Aufhebung oder gar Umkehrung der Lipolyse, zur Liposynthese führt.

2. Die Mästungslipämie beruht darauf, daß infolge ganz enormer Fettzufuhr die normalen Körperzellen die Unmasse der Fettspaltungsprodukte im Blut nicht rechtzeitig verarbeiten können. Die Ansammlung derselben führt zur völligen oder teilweisen Aufhebung der Lipolyse. Beweise: a) Rascher Schwund der Lipämie im Hunger. b) Ausbleiben der Lipämie bei Kohlehydratmästung (Bleibtreu).

3. Bei der genuinen Lipämie kann die Aufhebung der Lipolyse, bezw. die Liposynthese hervorgerufen werden.

a) Durch hochgradigen Eiweißzerfall.

b) Durch Einstellung der Fettverbrennung durch die Körperzellen (sehr ausgedehnte beginnende fettige Degeneration) bei unbehinderter Fettzufuhr.

c) Durch Säureüberladung des Blutes.

d) Durch Schwund des lipolytischen Fermentes im Blute? (Erkrankung der roten Blutkörperchen?, des Pankreas?)

Die Wertung der einzelnen Momente für die Genese der Lipämie dürfte noch ein weites Arbeitsfeld für künftige Untersuchungen sein.

Es sind hier nun noch einige auf experimentellem Wege gefundene Tatsachen anzuführen, die geeignet sind, auf den Zusammenhang zwischen Pankreasdiabetes und Lipämie hinzuweisen.

Schon v. Mering und Minkowski war bei den Sektionen ihrer am Diabetes nach Pankreasexstirpation verendeten Hunde regelmäßig eine sehr starke Verfettung der Leber aufgefallen. Sandmeyer wies nach, daß sich stets nicht nur eine hochgradige Fettleber, sondern auch eine fettige Degeneration der Muskeln, des Herzens, der Nieren u. s. w., aber stets ohne Kernnekrosen nach Pankreasexstirpation beim Hunde[1]) findet, war aber geneigt, diese Veränderungen auf die bei den so operierten Hunden sehr leicht auftretenden Eiterungen zurückzuführen. M. E. zeigte schon das Fehlen der Kernveränderungen, daß hier keine gewöhnlichen septischen Degenerationen vorliegen. Erst kürzlich hat Naunyn denn auch bestätigt, daß diese Veränderungen einzig und allein Folgen der Pankreasexstirpation, und zwar regelmäßige Folgen derselben sind.

Auf diese typische fettige Degeneration ohne gleichzeitige Kernveränderung möchte ich besonderes Gewicht legen. Sie fand sich auch in unserem Falle in allen Organen

[1]) Von der Richtigkeit dieser Angaben habe ich mich selbst durch die Untersuchung der Organe eines Hundes überzeugen können. Derselbe litt nach Totalexstirpation des Pankreas an schwerem Diabetes und wurde 8 Wochen nach der Operation getötet. Besonders auffallend war die starke Durchsetzung der quergestreiften Muskelfasern mit zartesten Fettkörnchen ohne Kernveränderungen. Bei diesem Hunde bestand keinerlei Eiterung.

(Herz, Muskeln, Leber, Milz, Bindegewebe), nur die Nieren zeigten schon Kernnekrosen, doch könnte diese schwerere Schädigung ja auch noch durch besondere Ursachen (Acetonurie, Polyurie u. s. w.) bedingt gewesen sein. Bei der Diabetesniere ist ja sonst, wie wir schon sahen, diese fettige Degeneration ohne Kerntod besonders häufig. Bei der gewöhnlichen fettigen Degeneration wird dagegen durch irgendwelche Schädlichkeiten (Toxine) die Zelle so beeinflußt, daß sie die ihr vom Blute gelieferten löslichen Fettspaltungsprodukte, statt sie zu verarbeiten, wieder zu Fetttröpfchen synthetisch aufbaut, um schließlich völlig, in der Regel mit Kernnekrose, zu Grunde zu gehen. Beim experimentellen Pankreasdiabetes ist die Schädlichkeit offenbar nicht so stark, daß sie die Kernnekrose herbeiführt, und wir finden deshalb nur die Fettkörnchenansammlung, diese aber in großer Ausdehnung im ganzen Körper. Darin liegt gerade der Grund, weshalb wir nicht bei allen fettigen Degenerationen Lipämie beobachten. Es muß natürlich die Entartung eine über den ganzen Körper ausgedehnte sein, ehe eine Stauung der Fettspaltungsprodukte im Blute eintritt und eine solche Ausbreitung der gewöhnlichen fettigen Degeneration hindert meist der rasch eintretende Tod. Es führt die Schädigung (z. B. Bakterientoxine) nicht nur zur fettigen Entartung des Protoplasma, sondern rasch zum Tode der Zellen und des Individuums, sodaß für die Entwicklung einer Lipämie gar keine Zeit ist.

Beim experimentellen Pankreasdiabetes hingegen finden wir ähnlich wie in unserem Falle, sehr ausgedehnte Fettkörnchenansammlung (beginnende fettige Degenerationen) fast der gesamten Körperzellen. Nach dem oben Gesagten muß dies notwendigerweise die Lipolyse des Blutes schwer schädigen, und daß wir uns in dieser Annahme nicht irren, ergibt sich aus der Beobachtung D. Gerhardts, der bei einem Hunde mit spontanem Diabetes und Pankreasnekrose 12,3 pCt. Fett im Blute fand, abgesehen von unserem Falle die schwerste Lipämie, die bisher je beobachtet worden ist. Vielleicht steht auch das Pankreas mit der Bildung der Lipase oder wenigstens mit der lipolytischen Funktion des Blutes in irgend einem Zusammenhang. Diese Annahme liegt umso näher, als ja das Pankreas auch dem Darm das fettspaltende Ferment liefert.

Wir können uns demnach folgendes kurze und zusammenfassende Bild von dem berichteten Krankheitsfall machen (ohne zu verkennen, daß dasselbe zum Teil hypothetischer Natur ist):

Die anatomische Grundlage der Erkrankung, — falls man heute schon von einer solchen beim Diabetes mellitus reden darf —, ist in einer bindegewebigen Entartung des Pankreas und seiner Gefäßinseln, sowie in einer Reihe von Leberveränderungen gegeben. Diese haben — soweit unsere heutigen Kenntnisse reichen — einen schweren Diabetes mellitus hervorgerufen. Dieser hat schließlich das Protoplasma der Körperzellen so geschädigt (ausgedehnte, beginnende fettige Degeneration), daß dieselben statt die ihnen vom Blute zugeführten Fettspaltungsprodukte weiter zu verbrennen, diese wieder in Fett verwandelten und so unverarbeitet liegen ließen. Aus der großen Ausdehnung dieser Protoplasmaschädigung im Organismus ergibt sich eine Verminderung der Fettverbrennung — die Zellen können kein Fett mehr aus dem Blute aufnehmen — und daraus entsteht eine Stauung der Fettspaltungsprodukte im Blute. Infolge des durch den schweren Diabetes stark gesteigerten Eiweißzerfalls tritt ferner eine hochgradige Cholesterämie auf, weil die Leber nicht imstande ist, das überschüssige Cholestearin rasch genug mit der Galle zu entfernen. Infolgedessen und infolge des starken diabetischen Hungerzustandes des Körpers erfolgt nun eine vermehrte Einschwemmung von Körperfett in die Blutbahn. Das Blut aber spaltet dieses und das Nahrungsfett nicht mehr. Daß die lipolytische Kraft des Blutes völlig aufgehoben war, konnten wir nachweisen. Als Ursachen hierfür müssen wir anführen:

1. Die Pankreaserkrankung selbst? (Tierversuche), vielleicht auch die Erkrankung der roten Blutkörperchen?
2. Die diabetische Acidosis.
3. Die durch den verminderten Fettverbrauch der Zellen stetig wachsende Vermehrung der Fettspaltungsprodukte im Blut.

Die beiden letzten Momente müssen nach Hanriot schließlich die Wirkung der Lipase im Blute umkehren: Es tritt eine Liposynthese im Blute ein. Von diesem Moment an nimmt der Fettgehalt des Blutes natürlich bedeutend zu. Es tritt jetzt ein

Circulus vitiosus ein: auch die wenigen noch arbeitenden Zellen können kein Fett mehr aus dem Blute aufnehmen, der Eiweißzerfall schreitet dadurch noch rascher fort und setzt schließlich dem Leben ein Ziel. Das Zusammentreffen all dieser Momente kann uns, wie ich glaube, eine hinreichende Erklärung für das Zustandekommen der Lipämie geben; welchem derselben die wesentlichste Rolle zufällt, läßt sich noch nicht entscheiden.

Alle in unserem Falle von Diabeteslipämie festgestellten Tatsachen stehen in vollem Einklang mit den physiologischen Beobachtungen und den Ergebnissen des Tierversuches. Auf Grund dieser und der mitgeteilten chemischen und pathologisch-anatomischen Befunde haben wir, wie ich glaube, einen tieferen Einblick in das Wesen der Lipämie gewonnen. Eine weitere Klärung der noch schwebenden Fragen ist m. E. in erster Linie von einem weiteren Eindringen in die physiologischen Verhältnisse abhängig.

Mit der vorliegenden Arbeit hoffe ich zugleich einen bescheidenen Beitrag zu der interessanten Lehre vom Diabetes mellitus und zur Lehre vom Fettstoffwechsel im Organismus gegeben zu haben.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel III u. IV.

Sämtliche Bilder sind mit Hilfe des Zeißschen Zeichenprismas von mir gezeichnet worden, jedoch nicht in natürlicher Größe, sondern durch Hochstellung des Zeichentisches um etwa die Hälfte kleiner.

Die roten Blutkörperchen sind der Einfachheit wegen nicht mitgezeichnet.

Die stets verwandte Sudanlösung war eine etwa ½ Jahr alte gesättigte Lösung von Sudan III (Grübler) in 70 prozent. Alkohol. Zur Kernfärbung wurde eine mehrere Wochen alte, stark färbende Hämatoxylin-Alaunlösung nach Böhmer benutzt.

Fig. 1. Leber. 24 Stunden in 5 prozent. Formalinlösung fixiert, Gefriermikrotomschnitt, Sudan-Hämatoxylin. Einschluß in Glycerin. Starke Vergrößerung. (Leitz, Objektiv 7, Okular 1.) Starke Fettanfüllung der Kapillaren, hier und da Lücken, in denen rote Blutkörperchen liegen. Fettdurchsetzung der Leberzellen.

Fig. 2. Niere. Behandlung wie bei Fig. 1. Starke Vergrößerung. (Zeiß, apochrom. Objektiv 16, Compens.-Okular 4). Fettanfüllung der Kapillaren. An mehreren Stellen Nekrosen der Harnkanälchen-

epithelien, welche fast überall den typischen basalen Fettkörnchensaum zeigen.

Fig. 3. Lunge. 48 Stunden in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert, 24 Stunden ausgewässert. Gefriermikrotomschnitt, Sudan III-Hämatoxylin. Einschluß in Glycerin. Starke Vergrößerung. (Leitz, Objektiv 7, Okular 1.) Kernfärbung schlecht (infolge der Osmiumsäurebehandlung). Nur minimale Mengen des Blutfettes haben sich geschwärzt, erst die nachfolgende Sudanfärbung läßt das massenhaft in den Gefäßen vorhandene Fett gut hervortreten.

Fig. 4. Hoden. Behandlung wie bei Figur 1. Starke Vergrößerung. (Zeiß, apochrom. Obj. 16, Comp.-Okul. 4.) Neben dem Fett in den Gefäßen sieht man zarteste, unzählige Fetttröpfchen im Protoplasma und den Fortsätzen der Bindegewebszellen.

Fig. 5. Musculus pectoralis major. Behandlung wie bei Figur 1. Stärkste Vergrößerung (Zeiß, apochrom. Immersion 3, Compens.-Okular 6). Fettentartung der Muskelsubstanz. Die Kerne haben sich in diesem Präparate schlecht gefärbt. Kontrollpräparate ergeben, daß dieselben nach Zahl und Form völlig unversehrt sind.

Fig. 6. Fettgewebe des Panniculus adiposus vom Abdomen. Behandlung wie bei Fig. 3, jedoch ohne Kernfärbung. Starke Vergrößerung (Leitz, Objektiv 7, Okular 1). Das Fett in den Gefäßen, sowie ein Teil des Fettes der Zellen hat sich mit Osmiumsäure nicht geschwärzt. Annagung und unregelmäßige Form der Fettzellen. Atrophie des Fettgewebes.

Fig. 7. Pankreas. 48 Stunden in 1 prozent. Osmiumsäure fixiert, 24 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen, hierauf nochmals 24 Stunden mit 1 prozent. Osmiumsäure und ebenso lange mit fließendem Wasser behandelt. Gefriermikrotomschnitt, Sudan III (keine Kernfärbung). Starke Vergrößerung (Zeiß, apochrom. Objektiv 16, Komp.-Okular 4). Trotz zweimaliger Osmiumsäurebehandlung hat sich von den Fetttröpfchen im Bindegewebe nichts, von dem Blutfett nur sehr wenig geschwärzt. Die zahlreichen Fetttropfen in den Pankreasdrüsenzellen dagegen haben ausnahmslos die Osmiumsäurefärbung angenommen.

Fig. 8. Leber. Fixierung in Sublimat-Pikrinsäure (Rabl). Nachbehandlung mit fließendem Wasser, Jodalkohol und steigendem Alkohol. Paraffineinbettung. Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäurefärbung (van Gieson), Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okul. 1). Der Inhalt der Gefäße ist in der Abbildung fortgelassen. In den Leberzellen, deren Kerne sehr verschieden groß, aber alle gut erhalten sind, hier und da Pigmentkörnchen. Man sieht zahlreiche Netz- und Gitterfasern. Die feinsten derselben treten erst bei Betrachtung mit Ölimmersion zu Tage.

Fig. 9. Pankreas. Härtung in steigendem Alkohol. Paraffineinbettung.

Färbung nach van Gieson. Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okular 1). Pankreascirrhose. Man sieht die starke interlobuläre und interacinöse Bindegewebsentwicklung und an einzelnen Stellen auch die „Cirrhose unicellulaire“ Lemoines. Zellkerne gut erhalten.

Fig. 10. Pankreas. Behandlung wie bei Fig 9 (van Gieson). Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okul. 1). Bindegewebige Entartung der Langerhansschen Zellinseln in einem mittleren Stadium.

Fig. 11. Kapillarnetz aus dem Herzen. Behandlung wie bei Fig. 3. Starke Vergrößerung (Zeiß, apochr. Objekt. 16, Komp.-Okul. 4). Es ist nur der Kapillarinhalt gezeichnet, der einen Fettausguß darstellt, entsprechend einem gut gelungenen Injektionspräparat. Trotz der Behandlung mit Flemmingscher Lösung hat sich in den Gefäßen kein Fettkörnchen geschwärzt.

Fig. 12. Kapillare der Niere. Behandlung wie bei Fig. 1. Starke Vergrößerung (Leitz, Objekt. 7, Okular 1). Die runden Lücken entsprechen den roten Blutkörperchen, welche von zartesten Fettkörnchen umgeben sind.

Fig. 13. Gitterfasern der Leber. Härtung in 5 prozent. Formalinalkohol und steigendem Alkohol. Paraffineinbettung. Färbung mit Säurefuchsin-Pikrinsäurelösung (van Gieson ohne Kernfärbung). Mittlere Vergrößerung (Leitz, Objekt. 5, Okul. 1). Die (gelbgefärbten) Leberzellbalken und der Gefäßinhalt sind fortgelassen und nur die zahlreichen Netz- und Gitterfasern gezeichnet. Zwei Gefäßlumina deutlich zu erkennen. Bei Öl-Immersion treten außer den gezeichneten noch eine große Zahl feinster Fäserchen hervor.

Fig. 14. Herz. Behandlung wie bei Figur 1. Stärkste Vergrößerung (Leitz, $\frac{1}{12}$ Homog. Immers.-Okular 1). Die Herzmuskelzellen zeigen in der kontraktilen Substanz nur hier und da einzelne Fettkörnchen. Das Protoplasma in der Umgebung der Zellkerne dagegen ist sehr reich an solchen. Zwei Kapillaren mit reichlichen Fettkörnchen im Lumen begleiten die Muskelfaser.

Literatur.

(Ein Teil derselben, besonders der älteren war mir leider nur im Referat zugänglich.)

Achard et Clerc, Sur le pouvoir lipasique du serum à l'état pathologique. Arch. de méd. experiment. 1900. S. 1 und Compt. rend. de l'acad. Bd. 129, S. 781.

Ackeren: Über Zuckerausscheidung durch den Harn bei Pankreaserkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1889. No. 14.

Altmann: Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1894.

Luigi d'Amato: Sui metodi per dosare il grasso e sulla funzione lipolitica de sangue. La clinic. med. italian. 1900. S. 65. — Influenza delle diverse alimentazioni sulla quantità di estratto etereo del sangue. Firenze 1900.

Ancell: Vorlesungen über die Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsch von Posner. Leipzig 1844.

W. Anschütz: Über den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose und der Pankreasschrumpfung. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 62, S. 411. 1899.

Athanasiu: Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einfluß von Phosphor. Pflügers Archiv, Bd. 74, S. 511. (Hier Literatur über Bildung von Fett aus Eiweiß, fettige Degeneration und Phosphorvergiftung.)

Babington und Mariet nach Nasse: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie. S. 300.

Babington: nach Naunyn, a. a. O. S. 239.

Thomas Bartholinus: Histor. anatom. rec. Cent I, Hist. XVII. Hafniae 1654.

Baumel: Montp. méd. 1881 vol. I, S. 105, vol. II, S. 105, 1883. Vol. I, S. 31 u. 442, 1886, vol. I, S. 213.

Becquerel et Rodier: Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes. Übersetzt von Eisenmann. 1845.

Beneke: Zülzers Handbuch der Krankheiten der Harn- und Sexualorgane. Leipzig 1893.

Claude Bernard: Nouvelles fonctions du foie considérée comme l'organe producteur de matière sucrée. Paris 1853. Deutsch v. Schwarzenbach. 1853.

Bertazzi: nach Hertz, a. a. O.

Beyer: Sammlung von Natur- u. Medizingeschichten von einigen. Acad. naturae curios. zu Bunßlau. Winterquartal 1726, S. 507.

Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der Patholog. Anatomie. Bd. 2. 4. Aufl. 1894. S. 248.

Bleibtreu: Fettmast und respiratorischer Quotient. Pflügers Archiv, Bd. 85, S. 345. 1901. — Art. Blut, in Ersch u. Grubers Encyclop. der Wissenschaften u. Künste, Bd. 11. 1823.

Böhm und v. Davidoff: Lehrbuch der Histologie des Menschen. 1895. S. 197.

Bond: nach Grauper, a. a. O. S. 7.

Bornstein: Einiges über die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefäßprovinzen. Inaug.-Dissert. Breslau. 1887.

Bouchardat: De la glycosurie ou diabète sucré. Paris 1875.

Bönninger: Über die Methode der Fettbestimmung im Blut und den Fettgehalt des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 42, S. 65. 1901.

Brauer: Über pathologische Veränderungen der Galle. Münchener med. Wochenschr. 1901. N. 25.

Bremer: Über eine Färbemethode, mit der man Diabetes und Glykosurie aus dem Blute diagnostizieren kann. Centralblatt f. med. Wissenschaften. 1884. No. 49, S. 850.

Buchanan und Thomson: Lond. med. Gaz. 1844. Oct. Zeitschr. der k. k. Gesellschaft der Ärzte zu Wien. 1884. Sept. Philos. Magaz 1845. May. The Lanzet. 1835. No. 20.

Burdach: Milchartige Beschaffenheit des Blutserums. Medizin. Zeitung. Berlin 1840.

Carrière: Variations de la lipase à l'état normal et pathologique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1899. No. 39.

Caventou, Journ. de Pharm. Tome XIV, S. 627 u. Schmidts Jahrbücher Bd. 10, S. 47. 1836.

Charcet und Vauquelin: nach Kastner, a. a. O., S. 64.

Chatin et Sandras: Gaz. des hôp. Juni 1849. No. 72.

Christison: Edinburgh. med. and. surg. Journal No. 39. Jan. 1831.

Clauderus: Misc. cur. etc. Dec. II. A. VII, S. 326.

Corin und Anssiaux: Untersuchungen über Phosphorvergiftung. Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Medizin. 3. Folge, Bd. 7. 1872.

Coats: On two cases of Diabetes associated with lipaemia. Glasgow Journal. August 1889.

W. Cohnstein: Weitere Beiträge zur Lehre von der Transsudation und zur Theorie der Lymphbildung. Pflügers Archiv, Bd. 65, S. 377. 1895.

Cohnstein und Michaëlis: Über die Veränderung der Chylusfette im Blut. Ebenda, Bd 65, S. 473. 1897. — Weitere Mitteilungen über die lipolytische Funktion des Blutes. Ebenda, Bd. 69, S. 76. 1898.

Cullen: Horns, Nassers und Wagners Archiv f. med. Erf. 1819.

Czykanek, Protokoll der Vers. Wiener Ärzte, Sekt. für Pathol. 1843.

L. Daddi: Sur le poids de l'extrait éthéré du sang et de la lymphe dans le jeûne de courte durée. Arch. ital. de biol. Bd. 30, S. 337 und 439. 1899.

Daun: nach Hertz, a. a. O.

C. Degenhardt: Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Göttingen 1899.

Denis: Sang de l'homme.

V. Diamare: Studii comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. Intern. Monatsschrift f. Anat. u. Physiol. 1899, Heft 9.

Dickinson, nach Senator a. a. O.

Chr. Dieckhoff, Beiträge zur patholog. Anat. des Pankreas, Festschrift für Th. Thierfelder, Leipzig 1895.

Matthaeus Dobson: Medic. observations by a society of physic. in London 1775. V. p. 298. Deutsch. Altenburg 1778.

Dormeyer: Die quantitative Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäuren in tierischen Organen. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 90. 1897.

Dreschfeld: The Bradshawe Lecture on diabetic coma. Brit. med. Journ. August 1886.

W. Ebstein: 1. Über Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung des diabetischen Coma. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 28, S. 199. 1881. — 2. Beitrag zur Lehre von der Lipämie, der Fettembolie und der Fettthrombose bei der Zuckerkrankheit. Dieses Archiv Bd. 155, S. 571. 1899.

Ehrlich bei Frerichs: Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. 1883, Bd. VI. — Über den Diabetes, Berlin 1884.

Elliotson, nach Griesinger a. a. O.

Engelhardt: Untersuchungen über den Fettgehalt des menschlichen Blutes. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 70, S. 182. 1901.

Erben: Die chemische Zusammensetzung menschlichen Chylusfettes. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. 30, S. 436. 1900.

C. A. Ewald, in Eulenburgs Realencyclopädie der gesamten Heilkunde.

A. Falck: Beitrag zur Kenntnis der Chloratwirkung. Pflügers Archiv Bd. 45, S. 304. 1889.

Fichtner: Zur pathologischen Anatomie der Niere beim Diabetes. Dieses Archiv Bd. 114, S. 400. 1889. u. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 45, S. 112. 1889.

Fitz, nach Graupner a. a. O. S. 7.

Flemming: Morphologie der Zelle, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, VII. B. 1897.

A. Flint fils, Recherches experimentales sur une nouvelle function du foie. Paris 1868.

Foster, nach Senator a. a. O.

B. Frank: Über weißes und fettiges Blut und seine Genese durch den Mißbrauch alkoholischer Getränke. Hannoversche Annalen für die gesamte Heilkunde, N. F., 1847.

O. Frank: Du Bois-Reymonds Archiv, 1892, S. 495 u. 1894, S. 297.

Fraser u. Logan: A case of diabetic coma with lipaemia. Edinburg med. Journ. September 1882.

H. v. Freeden: Über topographische Anordnung des Fettes in den Zellen. Inaug.-Diss. Bonn, 1892.

Frerichs: Zeitschrift f. klin. Medizin, VI. Bd., 1883, S. 27.

Fuchs, nach Griesinger a. a. O.

Gerhardt, nach Naunyn a. a. O. S. 239.

Joh. Adamus Göritz, Samml. von Natur- und Medizingeschichten von Einigen Acad. naturae curios. zu Bunßlau, Sommerquartal 1724, S. 532.

Regenerus de Graaf: Opera omnia, Amstelod. 1705, S. 46.

Graupner: Über Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Dissert. Berlin 1898.

Griesinger: Gesammelte Abhandlungen, 2. Bd., S. 366. Berlin 1872.

Groenouw u. Uhthoff: Beziehungen der Allgemeinleiden und Organerkrankungen zu Veränderungen und Krankheiten des Sehorgans, in Graefe-Saemischs Handbuch d. ges. Augenheilk. II. Teil. XI. Bd. XXII. Kap. S. 354—359. 1902.

Benedictus Grundelius, Miscell. cur. s. Ephemer. etc. Dec. II. A. IV. S. 305.

Gumprecht: Über Lipämie, Deutsche Med. Wochenschr. 1894, No. 39, S. 756.

H. J. Hamburger: Lipolytisches Ferment in Ascitesflüssigkeit eines Menschen. Bemerkungen über die Fettresorption und über die angebliche lipolytische Funktion des Blutes. Arch. f. Anat. u. Physiologie. 1900. S. 544, und Weekblad van het nederl. Tijdschr. f. geneesk. 1900, No. 26.

Handwerck: Beiträge zur Kenntnis vom Verhalten der Fettkörper u. s. w. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, 15. Bd., S. 177. 1898.

Hanriot: Sur le mécanisme des actions diastasiques. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901, S. 67 u. Compt. rend. de l'acad. T. 132. S. 212. — Sur le mécanisme des réactions lipolytiques. Compt. rend. de la soc. biol. 1901, S. 367. — Sur le réversibilité des actions diastasiques. Compt. rend. de la soc. biol. 1901, S. 70. — Sur la nature de la lipase, ebenda S. 309.

Hanriot et Clerc: Sur l'apparition de la lipase chez le foetus. Compt. rend. de la soc. biol. 1901, S. 1189.

Hansemann: Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 26, S. 191. 1894. — Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien. Dieses Archiv Bd. 148, S. 355. 1897.

Hédon: Exstirpation du pancréas etc. Arch. de méd. expériment. III, 1891, S. 44.

Heidenhain, citiert nach Gumprecht a. a. O.

Heinrich: D. Archiv f. die ges. Medizin, Jena 1844, Bd. VI.

Heller: Arch. f. physiol. u. pathol. Chemie u. Mikroskop. 1844.

Henriques und Hansen: Zur Frage der Fettresorption. Centralbl. f. Physiol., 14. Bd. No. 13. 1900.

Henry und Soubeiran, nach Senator, a. a. O. S. 146.

Hertz: Über Lipämie bei Diabetes und anderen Krankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1881, No. 27, S. 371.

Hesse: Über weißes Blut. Allgem. med. Annal. Leipzig 1827.

Hester: Fettspaltung und Fettaufbau im Gewebe, zugleich ein Beitrag der sogenannten „fettigen Degeneration“. Dieses Archiv Bd. 164, S. 293. 1901.

Hewson: Disquis. exper. de sanguinis natura. Lugd. Batav. 1785, S. 145, deutsche Übersetzung, Nürnberg 1780.
Heyl: Philadelphia Medical Times, Volum X, No. 23.
Hiller: Preuß. Vereinszeitung 1843, S. 77, nach Senator a. a. O.
Hofbauer: Kann Fett unverseift resorbiert werden? Pflügers Archiv Bd. 81, S. 263. 1900.
Fr. Hofmann: Der Übergang von Nahrungsfett in die Zellen des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biolog., 8. Bd., S. 153. 1872.
Home: nach Kastner a. a. O. S. 59.
Hoppe-Seyler: Med.-chem. Untersuchungen, 4. Heft. Berlin 1871, S. 551. — Physiologische Chemie, III. Teil, S. 433. Berlin 1879. — Zeitschr. f. physiol. Chem. VIII., S. 503. 1884. — Ebenda XV., S. 179. 1891. — Handb. d. chem. Analyse, 6. Aufl. 1893.
John Hunter: Vers. über das Blut u. s. w., herausgegeben von Hebenstreit, Leipzig, 1797. S. 109.
Hürthle: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21, S. 331.
Hutchinson, nach Griesinger a. a. O.
v. Jacksch: Klin. Diagn. innerer Krankheiten. 1896.
Immermann: Die Fettsucht. In Ziemßens Handbuch d. speciell. Patholog. u. Therapie, Bd. XIII, 2, S. 342. 1876.
Sebast. Jungius: Miscell. cur. s. Ephem. etc. D. I et II, obs. 250, S. 312.
Kasahara: Über das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen Krankheiten. Dieses Archiv Bd. 143, S. 111. 1896.
Kastner: Über die Natur des weißen Blutes. Inaug.-Diss. Erlangen 1832.
Kausch: Über den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänse). Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37.
Kischensky: Zur Frage über die Fettdegeneration im Darmrohr und den Transport des Fettes in andere Organe, Zieglers Beiträge, 32. Bd., S. 197, 1902.
E. Klebs: Handb. d. pathol. Anatomie, I. Bd., S. 378 ff.. 1869.
Krehl: Ein Beitrag zur Fettresorption. Arch. f. Anatom. u. Physiolog. 1890.
Kumagava und Kaneda: Mitteilungen aus d. med. Fakultät der Kais. japan. Universität zu Tokio. III, 1895, S. 11.
Kußmaul: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin Bd. 14, S. 1. 1874.
Th. Lackschewitz: Zur quantitativen Blutanalyse nebst einer Antwort an Herrn M. Bleibtreu in Bonn inbetreff der Wasseraufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen. Pflügers Archiv Bd. 69, S. 75. 1895.
Lancereaux: Notes et réflexions à propos de deux cas du diabète sucré avec alteration du pancréas. Bull. de l'Académ. méd. IIe sér. t. VI., 1877, S. 215.
Landois: Lehrb. d. Physiol. 9. Aufl. 1896, S. 60 u. 69.
Lange, bei Beilstein, Organ. Chemie. 2. Aufl., Bd. 2., S. 390. 1881.

Langer: Sitzungsberichte der K. Wiener Akademie. Juni 1882.
P. Langerhans: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. Berlin, 1869.
Lapierre: Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Th. de Paris. 1879.
Lauer, nach Virchow, a. a. O. S. 140.
A. Lebedeff: Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 6, S. 147. 1882. — Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Fettbildung? Pflügers Arch., 31. Bd., S. 11. 1883.
Lecanu, bei H. Nasse: Über den Einfluß der Nahrung auf das Blut, Marburg 1850.
Lecanu: Journal de Pharmacie. T. 17, S. 485 u. 545; ferner nach Senator, a. a. O. S. 146 und bei Sion a. a. O.
Ledel, nach Kastner, a. a. O. S. 39.
Lehmann: Lehrbuch d. physiol. Chemie, 2. Bd., 2. Aufl., S. 174. 1853.
Lemoine et Lannois: Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. Archives de méd. expériment. III, 1891, S. 33.
Leo: Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorintoxikation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. IX.
Lépine: Exstirpation du pancréas et diabète. Soc. des sc. méd. de Lyon, novembre 1889. Lyon méd., 1889, S. 493.
Lépine et Barral: Sur le ferment glycolytique. Soc. des sc. méd. de Lyon, 29 août 1890.
Lindemann: Über pathologische Fettbildung. Zieglers Beitr. 25. Bd, S. 392. 1899.
Lippiele: Protok. der Vers. Wiener Ärzte, Sekt. f. Pathol., 1843.
Lovver: Philosoph. Transactions, T. I, No. VI, und nach Virchow, a. a. O. S. 139.
Lubarsch: Ergebnisse der allgem. Pathol. u. Pathol.Anatom. III. Jahrg., 1896, S. 631. Kap. Fettdegeneration und Fettinfiltration.
Mackenzie: On the pathology of Diabetes especially dealing with diabetic coma. Brit. med. Journ. April 1883, S. 665.
R. Maley: Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung, in Hermanns Handbuch der Physiologie, 5. Bd., 2. T., S. 150. 1883.
Mariet: Über Diabetes. Dissertat. 1797.
Marsh, nach Griesinger a. a. O.
G. Marthen: Über die van Giesonsche Färbung bei Diabetesnieren. Dieses Archiv Bd. 138, S. 556. 1894.
Collard de Martigny, nach Kastner a. a. O. S. 57.
Richard Mead: Opera med. Gottingae 1748. Exposit. mechan. venessor I., S. 39.
v. Mering u. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 26, S. 371. 1889.
Metzner: Über die Beziehungen der Granula zum Fettansatz. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1890.

Meyer, in v. Frorieps Notizen No. 565, Jan. 1830.
Minkowski: Diabetes nach Pankreasexstirpation. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 44, 1889. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 29, 1892. Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 31, 1893. — Diabetes mellitus u. Pankreasaffektion. 62. Versamml. deutsch. Naturf. u. Ärzte zu Heidelberg.
Montani: De aneurysmatibus, S. 33.
J. B. Morgagni: De sedib. et causis morb. L. III, Ep. XXX, Art. 4.
J. Müller, in v. Frorieps Notizen No. 536, August 1829.
J. Munk: Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. Dieses Archiv Bd. 95, S. 407. 1884. — Physiologie des Menschen und der Säugetiere. 1892. S. 13. — Art. „Cholesterin“ in Eulenburgs Realenzyklopädie d. ges. Heilkunde. 1894. — Zur Frage der Fettresorption. Centralbl. f. Physiol. Bd. 14, No. 6, 7 u. 16, 1900.
F. u. H. Nasse: Zur Physiologie und Pathologie. Bonn, 1835.
Naunyn: Der Diabetes mellitus, in Nothnagel, Spezielle Patholog. und Therapie, Bd. VII, 1, S. 239.
I. Nerking: Neue Beiträge zur Fettbestimmung in tierischen Geweben und Flüssigkeiten. Pflügers Archiv Bd. 73, S. 172, 1898.
K. v. Noorden: Die Fettsucht, in Nothnagels Handbuch der spec. Pathol. u. Therap., VII, 1. 1900.
Opie: On the histology of the islands of Langerhans of the pancreas. John Hopkins Hospital Bulletin, 1900, No. 114, S. 205. — On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to Diabetes mellitus. Journal of experiment. Medic. Vol. V, No. 4 u. 5, Januar und März 1901.
Oppel: Über Gitterfasern in der menschlichen Leber und Milz. Anatom. Anzeiger VI. Jahrg., S. 165. 1891.
Orth: Nachrichten von der Gesellsch. der Wissensch. Göttingen, mathem.-physikal. Klasse 1899, Heft 2, S. 162.
Osterlen: Jahrb. f. prakt. Heilkunde, Tübingen 1845, No. 2.
Pagès: De la cholésterine et son accumulation dans l'économie. Thèse inaug. de Strasbourg, 1869.
Pavy: On diabetes. London 1869, S. 105.
E. Pflüger: Über die Gesundheitsschädigungen, welche durch den Genuß von Pferdefleisch verursacht werden. Pflügers Archiv, Bd. 80, S. 111. 1900. — Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. Ebenda, Bd. 81, S. 375. 1900. — Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette und eine Verurteilung der hiermit verknüpften physiologischen Vivisektionen am Menschen. Ebenda, Bd. 82, S. 303. 1900. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Resorption der künstlich gefärbten Fette. Ebenda, Bd. 85, S. 1. 1901. — Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wässrige Lösung gebracht werden.

Ebenda, Bd. 86, S. 1. 1901. — Fortgesetzte Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. Ebenda, Bd. 88, S. 299. 1901. — Über die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. Ebenda, Bd. 88, S. 431. 1901. — Über Kalkseifen als Beweise gegen die in wässriger Lösung sich vollziehende Resorption der Fette. Ebenda Bd. 89, S. 211. 1902.

Popper: Das Verhältnis des Diabetes zu Pankreasleiden und Fettsucht. Österr. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde, XV., 1868.

A. Poulain: De l'action des ganglions lymphatiques du mésentère sur l'absorption des graisses. Compt. rend. de la soc. de biol. 1901. S. 643 u. S. 786.

Prevost u. Dumas: Bibliothèque universelle, 1821.

Prout: Schweiggers Journal, XXVIII, S. 184.

G. Puppe: Über Fettembolie bei Phosphorvergiftung. Vierteljahrsschr. f. ger. Medizin, 3. Folge, 11. Bd., Suppl.-Heft, S. 95. 1896.

S. Radziejewski: Experimentelle Beiträge zur Fettresorption. Dieses Archiv 43. Bd., S. 268, 1868. — Zusatz hierzu, ebenda, 56. Bd., S. 211. 1872.

Ragger: Misc. cur. s. Ephem. etc. D. I. A. VI—VII, obs. 214.

Raspail: Organ. Chemie, S. 883.

Rauch: Lipämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Diss., Leipzig 1895.

Rebitzer, Prager med. Wochenschrift, 1892, No. 31.

Joh. Rhodius: Observ. med. Cent. I, obs. 36. Pataviae 1657, S. 158.

Riecke: Milchähnliches Serum des Blutes. Med. Corresp.-Bl. d. württembergischen ärztl. Ver., Stuttgart, 1837.

Rindfleisch: Lehrb. d. patholog. Gewebelehre. 5. Aufl., S. 402. Leipzig, 1878.

Röhmann u. Mühsam: Über den Gehalt des Arterien- und Venenblutes an Trockensubstanz und Fett. Pflügers Archiv Bd. 46, S. 383, 1890.

Röhrig: Über die Zusammensetzung und das Schicksal der in das Blut eingetretenen Nährfette. Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Mathem.-physik. Klasse, Bd. 26, S. 1. 1874.

J. Rollo: On diabetes mellitus. London 1797.

G. Rosenfeld: Über die Herzverfettung des Menschen. Centralblatt f. inn. Med., 1901, No. 6.

W. Rosenthal: Über den Nachweis von Fett durch Färbung. Verhandlungen der Deutsch. Patholog. Gesellschaft, 2. Tagung in München. 1899, No. 40, S. 440.

C. Rösch: Über außerordentlichen Fettgehalt des Blutes. Archiv f. d. ges. Medizin, Jena, 1843, Bd. IV.

Rumpf u. Schumm: Über chemische Änderungen der Muskulatur bei der Entartungsreaktion. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 20. Bd., S. 445. 1901.

Rudolphi: Grundriß der Physiologie, II. 2., S. 245. 1829.

Sanders u. Hamilton: Lipaemia and fat embolism in the fatal dyspnoea and coma of Diabetes. Edinb. med. Journ. Juli 1879, S. 51.

W. Sandmeyer: Über die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biologie Bd. 29, S. 86. 1892.

Scheerer: Simons Beiträge zur physiol. und pathol. Chemie, Berlin 1844, Heft I, S. 124.

Scherer: Chemisch-mikroskop. Untersuchungen zur Pathologie, Heidelberg 1843.

C. Schmidt: citiert nach H. Immermann: Allgemeine Ernährungsstörungen in Ziemßens Handbuch d. spec. Pathologie u. Therapie Bd. XIII, 1., S. 277.

M. B. Schmidt: Über die Beziehung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münchn. med. Wochenschr. 1902, No. 2, S. 51.

Schröck: Misc. cur. etc. Dec. II. A. IX.

Schulz: Über den Fettgehalt des Blutes beim Hunger. Pflügers Archiv Bd. 65, S. 299. 1897.

O. Schulz u. G. Schwalbach: Über die chemische Zusammensetzung des Lipoms. Pflügers Archiv Bd. 55, S. 231. 1894.

W. Schulze: Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. M. Schulzes Archiv f. mikrosk. Anatom. u. Entwicklungsgesch. Bd. 56, S. 491. 1900. (Hier weitere Literatur über Pankreasdiabetes.)

J. Seegen: Aphoristisches über Zuckerbildung in der Leber. Pflügers Archiv Bd. 41, S. 515. 1887.

Senac: Von den Krankheiten des Herzens, aus dem Französischen. Leipzig, 1781.

H. Senator: Diabetes mellitus u. insipidus, in Ziemßens Handbuch der spez. Pathologie u. Therapie. Bd. XIII, 2., S. 141, 146, 147. Leipzig, 1876. — In Nothnagels Handbuch d. spec. Pathol. u. Ther. 19. Bd., 1. Teil, 2. Abteil, S. 247 u. 316.

Siebert, nach Senator, a. a. O. S. 146 und nach Graupner, a. a. O. S. 8.

Sion, nebst Analyse des Blutes von Le Canu: Merkwürdiger Fall von Entfärbung des Blutes (milchichtes Blut, Lancette franç., 1835, No. 40 u. 50: Schmidts Jahrbücher, Leipzig 1836, X. Bd., No. 71.

Speck: Ein Fall von Lipämie. Archiv des Vereins f. wissenschaftl. Heilk. Bd. I, S. 232. 1865.

L. W. Ssobolew: Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen. Centralblatt f. Allgemeine Path. u. Patholog. Anat. XI. Bd., 1900, S. 202. — Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. (Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln.) Dieses Archiv, 168. Bd., S. 91. 1902. (Literatur.)

Starr: Lipaemia and fat embolism in Diabetes mellitus. New-York med. Record. XVII, 18, S. 447, May 1880. (Schmidts Jahrbücher 1880, Bd. 188, S. 210.)

Stintzing u. Gumprecht, nach Landois, a. a. O. S. 72.

Stockvis, Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. II. Bd., 1861, S. 203.

I. Straus: Nouveaux faits pour servir à l'histoire des lésions histologiques des reins dans le diabète sucré. Arch. de physiol. norm. et pathol. XIX. 1. S. 76. 1887.

Alexander Stuart: Philosophical Transactions 1753, No. 442, Art. 9, und Hamburger Magazin v. J. 1755, Bd. IV, S. 501.

Abrahamus de Summis: De histor. med. mir. Lib. I., c. 4. Francof. ad Moen. 1641.

van Swieten, bei Virchow, a. a. O., S. 139.

Sympson: Preliminary report on the glycolytic ferment of the pancreas. Brit. med. Journ. 1893, S. 113.

Testa: Delle malattie del cruore, Bologn. Vol. II, 1. 2., S. 125.

Traill: Phill. Ann. V. 197. — Edinburgh. Medic. and Surgical Journ. 1821 u. 1823. (XVII, 236 u. 637, XIX, 321.)

Nikolaus Tulpius: Observat. med. Lugd. Bat. 1739, Lib. I, Cap. 58, Ed. sexta.

Venables, Lond. Med. Repos. XXV, 257.

R. Virchow: 1. Frorieps Notizen, 1845, Nov., No. 780, S. 152. — 2. Gesammelte Abhandlungen zur wissensch. Mediz., 1. Bd., S. 197.

Vogt: Über die honigartige Harnruhr. Zeitschr. f. ration. Mediz., 1. Bd., S. 197.

Voigt: Schmidts Jahrbücher, Jahrg. 1838, Bd. XVII, S. 40.

E. Wagner: Ein Fall von Lipämie, Inaug.-Diss., Jena 1896.

Wagner: Handwörterbuch d. Physiologie. 1. Bd., S. 125. 1842.

Watjoff: Über den Fettgehalt des Blutes bei Nierenkrankheiten. Deutsch. med. Wochenschr. 1897. No. 39.

Wedel: Physiologia, S. 137.

R. Weigert: Über das Verhalten der in Äther löslichen Substanzen des Blutes bei der Digestion. Pflügers Archiv Bd. 82, S. 86.

Weintraud: Über den Pankreasdiabetes der Vögel. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 29.

Windle: The morbid anatomy of Diabetes mell. Dublin Journ. of med. sc. August 1883.

I. L. Zaccarelli: Krankheitsgeschichte einer Lungenentzündung, welche ein ganz besonderes Krankheitsphänomen (milchichtes Blut) darbot. Omodei, Annali univ. Aprile e Maggio 1835. Schmidts Jahrbücher Bd. X, 1836, No. 70, S. 45.

Zarini: De venae sectione hist. 25, S. 19.

Zaudy: Beiträge zur Lehre von der Lipämie und vom Coma diabeticum nebst u. s. w. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, 70. Bd., S. 301, 1901.

Ziegler, Lehrb. d. Allgem. Patholog. u. Patholog. Anatom. 10. Aufl., I. Bd., S. 216. Jena 1901.

Zimmermann: Hufelands Journal, fortges. v. Busse, 1843, St. III. Sept. S. 57.
— Zur Physiologie der Pneumonie. Prager Vierteljahrsschr. 30. Bd.

Zwinger: De sero sanguinis perpetuo lacteo in viro. Ephem. Dec. III., Ann. II. S. 144.

IX.

Zur Ätiologie und Biologie der Geschwülste.

Von

O. Israel.

I. Über Parasitismus in den Geschwülsten[1]).

Nachdem die Ätiologie der Infektionskrankheiten durch den Nachweis von krankheitserregenden pflanzlichen Mikroorganismen bei einem großen Teile der zu dieser Gruppe gehörigen Affektionen eine weitgehende Aufklärung gefunden, wandte sich das Interesse der Forscher in steigendem Maße der Frage nach der Ätiologie der Geschwülste zu. War doch auch für manche der bis dahin diesem Gebiete zugerechneten Neubildungen der Krankheitserreger gefunden worden! Tuberkulöse und lepröse Tumoren, Lupus und Rotz, welche Virchow zusammen mit der syphilitischen Gummigeschwulst in seiner großen Geschwulstlehre behandelt, schieden seitdem aus der Reihe der echten Geschwülste aus. Auch die Gummigeschwulst wird heute kein Patholog mehr in die alte Kategorie stellen, obwohl der Krankheitserreger des Syphilis noch nicht festgestellt ist.

Hat sich hierdurch das Gebiet der Proliferationsgeschwülste etwas eingeschränkt, so besteht dennoch eine so große Vielseitigkeit der Formen und der Biologie dieser Neubildungen, daß der Patholog, der gewohnt ist, die verschiedenen Krankheiten als Reaktionen des Körpers auf die Einwirkung verschiedener

[1]) Einleitender Bericht für die III. Sektion des XIV. internationalen medizinischen Kongresses in Madrid vom 20.—30. April 1903.

krankmachender Reize anzusehen, keine einheitliche Ätiologie der Tumoren erwarten darf.

Für die gutartigen Geschwülste ist nur ganz ausnahmsweise der Versuch gemacht, sie durch den Nachweis eines lebenden Krankheitserregers den Infektionskrankheiten anzureihen; solche Aufstellungen — ich nenne nur die Lipombazillen Vedelers — sind schnell der Vergessenheit anheimgefallen; die Pathogenese gutartiger Neubildungen bietet im allgemeinen zu wenig Analogien mit Infektionen, als daß die Versuchung nahe läge, ihre wissenschaftliche Erforschung in dieser Richtung anzugreifen. Die Frage des Parasitismus der Geschwülste ist somit lediglich eine solche der bösartigen Tumoren. Diese bieten sämtlich in der Art ihres primären Auftretens und ihrer Ausbreitung im Körper vieles, was an den Entwicklungsgang des Karzinoms erinnert. An Karzinom und Sarkom schließen sich ganz vorzugsweise die in Betracht kommenden Untersuchungen an und ich werde mich deshalb im folgenden mit meinen speziellen Hinweisen auf diese beiden Hauptgruppen beschränken, ohne indeß außer acht zu lassen, was ja jeder weiß, daß auch aus der Kategorie der für gewöhnlich gutartigen Neubildungen ausnahmsweise dieser oder jener Fall bösartigen Charakter annimmt.

Es ist wohl keine Art von Schädigungen, denen der menschliche Körper während des Lebens ausgesetzt ist, freigeblieben von dem Verdacht, den Anlaß zur Bildung von Geschwülsten geben zu können. Insbesondere haben sich die pflanzlichen Mikroorganismen gegen die Beschuldigung wehren müssen, daß sie Geschwülste hervorriefen. Im ganzen ist ihnen der Unschuldsbeweis nicht schwer geworden. Dank den Fortschritten der Bakteriologie ist die von R. Koch aufgestellte Beweiskette ausreichend, um mit Sicherheit eine Entscheidung über die ätiologische Bedeutung eines Mikroorganismus zu treffen, sobald eine positive Feststellung für jedes Kettenglied vorliegt.

Freilich befinden sich unter den Infektionskrankheiten auch einige, bei denen die Beweiskette nicht zu schließen war und deren bakterielle Ätiologie trotzdem wohl allgemein anerkannt wird, z. B. die Lepra. Bei ihr ist das erste Moment, der Nachweis der Mikroorganismen in dem kranken Körper über allem Zweifel, aber die Reinkultur der Bazillen und die Übertragung der Krank-

heit durch Reinkultur sind bisher nicht gelungen. Da es jedoch bei der Lepra sicher ist, daß wir es mit einer Infektionskrankheit zu tun haben, und die Bazillen in den erkrankten Geweben meistens in größter Massenhaftigkeit vorhanden sind, und ferner die Analogien der verwandten Reaktionen mit anderen chronischen Infektionskrankheiten der Argumentation zu Hilfe kommen, so darf trotz des Fehlens zweier Kettenglieder auch eine strenge Kritik sich zufrieden geben.

Ist eine solche Annahme bei einer sicheren Infektionskrankheit gestattet, so ist eine derartig defekte Beweisführung jedoch nicht zulässig bei der Frage nach der parasitären Ätiologie von Geschwülsten.

Bisher ist für keine der echten Geschwülste der Beweis erbracht, daß sie als das Produkt eines Infektionsvorganges entsteht. Wird nun in einer solchen Neubildung ein bekannter Parasit gefunden, so ist die strikte Führung des Beweises notwendig, um seine pathologische Bedeutung und damit überhaupt erst die infektiöse Natur der Erkrankung festzustellen.

Die Frage des Parasitismus der Geschwülste hat aber noch ein ganz anderes Gesicht dadurch angenommen, daß auch Befunde, welche nicht den gut bekannten Lebewesen zugezählt werden konnten, als krankheitserregende Parasiten gedeutet wurden. Unter diesen Befunden steht für die Mehrzahl sogar noch der Beweis aus, daß es sich überhaupt um körperfremde Produkte, um schmarotzende Mikrobien handelt.

Das, was über den Parasitismus der Geschwülste in der Literatur niedergelegt und an Belegstücken in gelehrten Versammlungen gezeigt worden ist, läßt sich in zwei Gruppen von Befunden einteilen:

1. solche, deren parasitäre Natur erwiesen ist;
2. solche, deren parasitäre Natur nicht erwiesen ist.

Der ersten Gruppe gehören eine Reihe von Befunden an, die pflanzlicher Natur sind. Ihrem Vorkommen in ulcerierten Geschwülsten kann ein ätiologisches Gewicht ohne weiteres abgesprochen werden, und sie fallen für unsere Betrachtung aus. Wiederholt aber wurden im Gewebe nicht ulcerierter Geschwülste Blastomyceten gesehen, in einer kleinen Zahl von Fällen auch

durch Kultur isoliert. Freilich gehören Saccharamyceten zu denjenigen Mikroorganismen, welche in gewissen Laboratorien und bei Benutzung für sie besonders günstiger (z. B. zuckerhaltiger) Nährböden die häufigsten Verunreinigungen darstellen. Sie können sich auch bei anscheinend korrekter bakteriologischer Technik leicht einschleichen und kommen selbst auf wenig geeigneten Nährböden, besonders bei langdauernder Aufbewahrung der Kultur gelegentlich noch sehr spät zur Beobachtung. Wird auch für die zweifelhaften Hefefunde das Vorhandensein der Blastomyceten im Gewebe und ihre korrekte Isolierung in der Reinkultur als tatsächlich angenommen, so fehlt doch der Beweis durch die spezifische Infektion des Versuchstieres auch bei ihnen. Zwar waren unter den so beobachteten Sproßpilzen auch Formen, die bei verschiedenen Tierarten pathogenetisch wirkten. Es ist vielfach behauptet worden, daß von ihnen im Experimentaltier Tumoren erzeugt worden seien, erwiesen ist aber niemals, daß aus einem Karzinom gezüchtete Hefestämme wieder ein Karzinom, von einem Sarkom erhaltene Sarkom erzeugt hätten; ja es gibt sogar einen Fall, wo Sarkom durch Karzinomhefen hervorgebracht sein soll (Leopold). Wie bereits erörtert, würde nur die Entstehung einer gleichartigen Geschwulst einen Beweis erbringen, und wir müßten diesen Versuchen die Anerkennung versagen, selbst wenn sich deren richtige Deutung nicht aus den Erfahrungen ergäbe, die mit pathogenen Hefen gemacht sind. So hat es sich denn gezeigt, daß diejenigen Hefezellen, welche im Körper des Tieres nicht zu Grunde gegangen sind, entsprechend den Reizwirkungen, die sie hervorrufen, zu mehr oder weniger ausgiebigen Produktionen führen, durch die sie als Fremdkörper mit mehr oder weniger Erfolg sequestriert werden. Das „Riesenzellensarkom" Leopolds bei der Ratte war die gleiche Reaktion, auf die Anwesenheit der Hefezellen, wie jene, die 1894 in dem bekannten Falle Busses an der Tibia einer 35jährigen Frau und bei den geimpften Kaninchen den Verdacht des Vorliegens eines Riesenzellensarkoms hervorgerufen hatte. Sie erwies sich aber als die bekannte Fremdkörperreaktion, die so viele Merkmale eines Entzündungsvorganges an sich hat, daß wir sie nicht mehr zu den echten Geschwülsten zählen können.

Von Virchow ist zu jeder Zeit hervorgehoben worden, daß die

echten Geschwülste Produkte seien, die den Charakter physiologischer Gewebe haben; ich habe darauf den Wachstumsmodus, der zu solchen Bildungen führt, als „evolutionäres Wachstum" bezeichnet im Gegensatz zu dem entzündlichen Wachstum, dessen Produkte in der Bildung einer Narbe ihr Endziel finden, freilich oft es nicht erreichen. Eine solche Reaktion wird durch die Blastomyoceten ausgelöst, wie durch andere Fremdkörper. Sogar durch nicht körperfremde Gebilde, auch durch Körperelemente selbst, die histogenetisch fernstehenden Zellen als Fremdlinge gegenübertreten, kommt sie zu stande. Dies ist z. B. der Fall bei der Eizelle und der Uterusschleimhaut, wo die Implantationsreaktion ausgesprochen entzündliche Charaktere trägt. Bei den epithelialen Zellen des Karzinoms und der Bindesubstanz des Gerüstes weist dieses letztere um so deutlicher die Entzündungserscheinungen auf, je mehr es von seiner ursprünglichen Gestaltung abweicht.

Entzündungsprodukte, Granulationsgeschwülste sind es, welche Leopold, Sanfelice und viele andere durch Hefekulturen erzeugten. Für die Beweisführung, daß die Tumoren, aus denen die Hefen gezüchtet wurden, durch die gleichartigen Parasiten hervorgebracht seien, sind diese Impfresultate nicht verwertbar.

Gehen wir jetzt zu der zweiten Gruppe von Befunden über, zu denjenigen, deren parasitäre Natur der kritischen Betrachtung nicht stand hält. Ihre Reihe ist eine sehr große und sie werden als die verschiedensten Arten von Lebewesen gedeutet.

Die bakteriologische Methodik ist zu gut ausgebildet, der Formenkreis der Schizomyceten zu genau bekannt, als daß Angehörige dieser Klasse noch von ernsten Forschern als Krankheitserreger bei echten Geschwülsten in Anspruch genommen würden. Anders ist dies bezüglich der bereits erörterten Blastomyceten. Für Hefezellen werden manche Befunde gehalten, ohne daß der Beweis hierfür durch die mikroskopische Feststellung geführt werden kann. Bei der großen Polymorphie der Sproßpilze muß die Schwierigkeit, die in dieser Beziehung besteht, anerkannt werden. Beim Auffinden ungewöhnlicher Formen muß aber auch in Betracht gezogen werden, daß das Gelingen einer

Hefekultur aus derartigem, nur verdächtigen Material den Verdacht noch nicht zur Tatsache erhebt. Aus dem vorher über die Notwendigkeit des exakten Beweises Gesagten, erhellt, daß wir die ätiologische Bedeutung solcher Befunde selbst, wenn ihre Hefenatur erwiesen wäre, nicht anerkennen können. Auch im Falle der Identität des mikroskopisch gefundenen und der kultivierten Blastomyceten steht es fest, daß das pathogene Produkt eine entzündliche Neubildung, keine echte Geschwulst ist.

Noch einfacher ist die Unzulänglichkeit derjenigen Argumente darzutun, die für die Protozoenätiologie der Geschwülste ins Feld geführt sind. Es ist niemals eine Kultur der für Protozoen gehaltenen Gebilde geglückt; auch ist keine Übertragung von einem Individuum auf das andere gelungen, die einer Kritik stand hielte. Nach den „Übertragungen" von Gewebsstücken dieser Kategorie sind, wie bei den Hefeinfektionen, nur Entzündungsprodukte entstanden. Lediglich auf mikroskopische Wahrnehmungen in Tumoren stützen sich die Beweise für diese Ätiologie; unerwiesen ist nicht nur die ursächliche Bedeutung der Funde, sondern es steht nicht einmal fest, daß die vermeintlichen Protozoen wirklich körperfremde Lebewesen sind, und die Bestimmung ihrer systematischen Zugehörigkeit ist nur dem subjektiven Ermessen ihrer Entdecker zu danken.

Soll ich hier alles wiederholen, was gegen die parasitäre Natur der Russelschen Körperchen, dieser fuchsinophilen Elemente, vorgebracht worden ist, was gegen die Protozoennatur der vielen beschriebenen, mehr protozoenähnlichen Gebilde gesagt worden ist seit dem Zeitpunkte ihrer ätiologischen Verwertung in den letzten 15 Jahren? Wie wenig ihre systematische Stellung feststeht, geht schon daraus hervor, daß die Russelschen Körperchen auch als Blastomyceten angesehen worden sind und noch jetzt die Plimmerschen Protozoen von manchen Forschern (Sanfelice, Busse) für durch den Tierkörper und die Fixation modifizierte Saccharomyceten gehalten werden.

Alle Gründe, die gegen die ätiologische Bedeutung der Hefepilze angeführt wurden, treffen auch sie; dazu kommt aber noch eine Reihe von Erfahrungen, die gegen ihre Qualifikation als selbständige Lebewesen überhaupt sprechen und sie somit aus der ätiologischen Konkurrenz ganz ausschließen.

Neben den Russelschen Fuchsinkörperchen sind als anderer Typus der fraglichen Befunde die Plimmerschen Körper, die in ihrer Vielgestaltigkeit eine große Zahl früherer Einzelfunde umfassen, hier zu betrachten. Gemeinhin werden alle die Befunde als „Einschlüsse“ in den Zellen der pathologischen Neubildung bezeichnet, sofern sie nicht intercellulär gelegen sind. Auch bei diesen intercellulären Körpern wird meistens angenommen, daß sie, ursprünglich intracellulär, durch den Zerfall der Wirtszelle in ihre intercelluläre Situation geraten seien. Die Bezeichnung als „Zelleinschlüsse“ präjudiziert, daß die Körper von außen in die Zellen hineingelangt seien. Erweislich ist diese Voraussetzung nur bezüglich der Leukocyten und roten Blutkörperchen, sowie ihrer Residuen, die in Geschwulstzellen gefunden werden. Einigermaßen häufig werden nur Leukocyten so angetroffen; die hämatogenen Pigmente, die sich in Geschwulstzellen finden, kommen meistens dorthin nicht durch die phagocytische Aufnahme roter Blutkörperchen seitens der Tumorelemente, sondern infolge der Durchtränkung letzterer mit gelöstem Blutfarbstoff, aus dem dann Pigment sich abscheidet. Nur diese, durch aktives Einwandern oder durch passive Aufnahme entstandenen „Einschlüsse“ tragen ihren Namen mit Recht; für alle übrigen als Protozoen gedeuteten Funde ist die Qualifikation als Zelleinschluß nicht erwiesen. Ein Teil dieser vermeintlichen Einschlüsse ist als Produkt der Zellen, in denen sie gefunden werden, erkannt. Kernanomalien, abortive Mitosen, Sekretions- und Degenerationsprodukte des Zellkörpers nehmen unter den für die einzelne Zelle in der pathologischen Neubildung oft sehr ungünstigen Lebensbedingungen Formen an, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Protozoen haben können, die dagegen auch von einigen Autoren für Degenerationsformen von Blastomyceten erklärt werden. Sofern sich bei diesen Zuständen Vakuolen, das heißt: tropfenförmige Anhäufungen mit dem Zellkörper nicht mischbarer Substanz finden, ist die Protozoenähnlichkeit namentlich nach Einwirkung gewisser Fixationsmittel auf das Gewebe keine geringe, da sich durch die Gerinnung und Kontraktion des Vakuoleninhalts oft auffallend regelmäßige Figuren bilden. Immerhin werden einem Untersucher, der über genügend eigene Erfahrungen auf dem großen Gebiete der in Betracht kommenden

einzelligen Lebewesen verfügt, die oft auch recht auffälligen Unterschiede nicht verborgen bleiben, zumal beim Vergleich der ursprünglichen mit den durch die Fixation und Färbungen gewonnenen Formen. Für alle die bekannten, durch zweckdienliche Färbungen deutlich hervorgehobenen Bildungen, die Plimmer in ein spekulatives System vereinigt hat, steht der Beweis ihrer Zugehörigkeit zu den Protozoen völlig aus. Weder als Schmarotzer bekannte noch freilebende Protozoen stimmen mit ihnen in ihrem Bau und in ihrem Verhalten gegen Farbstoffe überein. Es ist charakteristisch, daß dieselben Bildungen, wie bereits erwähnt, von andern Forschern für Saccharomycesformen ausgegeben werden, obwohl auch hierfür, wie vorher ausgeführt wurde, ein Beweis nicht erbracht ist.

Bei einem Teil der sogenannten Einschlüsse ist die Entstehung freilich noch nicht aufgeklärt, und es darf namentlich die Ableitung solcher Funde aus degenerierten Centrosomen und Attraktionssphären durch Borrel keinen Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben. Es liegt aber auch kein Grund vor, aus der Unbekanntschaft mit der wahren Natur solcher Gebilde ein Argument für ihre Einreihung in gewisse Protozoenfamilien herzuleiten.

Daß gerade in bösartigen Geschwülsten so oft verdächtige Funde gemacht werden, die eine gewisse Protozoenähnlichkeit besitzen, erklärt sich leicht aus den topographischen Anomalien des Wachstums, die zu Störungen im Zellenleben die mannigfachsten Anlässe bieten. In dieser Beziehung stehen naturgemäß die Deckzellenabkömmlinge (Epithelien und Endothelien) der krebsigen Neubildungen noch ungünstiger als die Bindesubstanzzellen des Sarkoms.

Nur kurz soll hier erwähnt werden, daß es bisher nicht gelungen ist, die in derartigen Befunden vermuteten Protozoen zur Vermehrung zu bringen, wenn auch Reinkultur nicht immer gefordert werden kann. Das in der experimentellen Reproduktion von Geschwülsten beruhende Beweisglied fällt, wie für die anderen parasitären Theorien, so auch hier fort.

Wir können diesen Gegenstand nicht verlassen, ohne darauf hinzuweisen, daß die reichlichen Protozoen, die schmarotzend in zahlreichen Arten die verschiedensten Glieder des Tierreichs

heimsuchen, und hier besonders epitheliale Zellen bewohnen, keine Epithel- und andere Geschwülste hervorrufen. Das Epithel verhält sich vielmehr im wesentlichen passiv und die Reaktion geht von der Bindesubstanz aus; beispielsweise sind die scheinbaren Epithelgeschwülste der Leber bei der Coccidiose des Kaninchens Produkte der Bindesubstanz, die sich der Volumenzunahme des Gallengangsepithels anpaßt und vielfach entzündlich reagiert, wie gegen andere Infektionen.

Überblicken wir jetzt die Gesamtheit dessen, was unter dem Begriff des Parasitismus der Geschwülste zusammengefaßt werden kann, so existiert keine Tatsache, welche das ätiologische Verhältnis irgend eines Parasiten zur Entstehung irgend einer echten Geschwulst erwiese. Von der großen Mehrzahl der hierauf bezüglichen Behauptungen steht fest, daß sie bezüglich der krankheitserregenden Wirkung eines wirklichen Parasiten, oder der histologischen Qualifikation der fraglichen Neubildung oder überhaupt bezüglich der Natur eines für parasitär gehaltenen, aber endogenen Gebildes auf einem oder mehreren Irrtümern beruhen.

Ist das Ergebnis dieser kritischen Betrachtung bezüglich der Anerkennung eines ätiologischen Parasitismus in Geschwülsten ein ganz negatives, so kann auch die Notwendigkeit der in dieser Richtung aufgewendeten außerordentlich großen Summe von Arbeit nicht anerkannt werden. Sie muß als eine für den Fortschritt der Wissenschaft wenig fruchtbare erscheinen, und es liegt im Interesse des Fortschreitens des Erkenntnis, wenn wir fragen, in welcher Richtung die Erklärung für die Entstehung der Geschwülste, insbesondere auch der bösartigen gesucht werden muß. Da ist nun festzustellen, daß keineswegs, wie die unbedingten Vertreter der parasitären Theorien meinen, es keine andere Möglichkeit gäbe, zu einem Verständnis zu gelangen. Im Gegenteil! Die zusammenfassende Betrachtung des tatsächlichen Materials, die sich nicht auf eine einseitige Hypothese beschränkt, sondern möglichst alle feststehenden empirischen Errungenschaften ins Auge faßt, sie weist in eine ganz andere Richtung. Nicht durch die Auffindung eines Parasiten wird das pathogenetische Problem gelöst, sondern durch die Erkenntnis der biologischen Abweichungen

des kranken Körpers, durch das Studium der kranken Zelle, wie es uns Rudolf Virchow gelehrt hat. Wer sich in mißverstandener Fortschrittlichkeit diesem nun schon länger als ein halbes Jahrhundert giltigen Gesetz zu entziehen sucht, der treibt ein Glücksspiel, bei dem alle Anstrengungen scheitern müssen, wenn seine Hypothese, daß ein Parasit der Geschwulsterreger sei, falsch ist.

Wie die Pathologie der Gewebe die Entstehung der Geschwülste erklärt, das zu erörtern, überschreitet die mir hier gestellte Aufgabe. Um jedoch nach dem destruierenden Teil meiner Ausführungen auch etwas Positives, zur Erweiterung unserer Kenntnisse dienliches zu bieten, so will ich hier nur noch anführen, daß die für jeden Fortschritt zunächst notwendige Kenntnis des Zellenlebens weit genug gediehen ist, um zu einer ganz anderen Ätiologie, als wie sie die Vertreter des Parasitismus wollen, zu führen. Gerade die letzte Zeit hat eine Reihe nützlicher Versuche und Betrachtungen zu Tage gefördert, die das ätiologische Problem bei den lebenden Gewebsbestandteilen selbst anfassen und allen jenen Reizen ihr Recht einräumen, die erfahrungsgemäß im stande sind, Neubildung hervorzurufen. Gerade in Deutschland hat die von Virchows Geist getragene Schule nie aufgehört, celluläre Theorien hervorzubringen. Diese stimmen alle darin überein, daß sie das Wesen der Geschwülste, auch der bösartigen, durch bekannte Eigenschaften der Zellen, bezw. der Gewebe zu erklären suchen.

II. Die Steigerung der cellularen Fruchtbarkeit bei der Geschwulstbildung.

Das in bezug auf die Anwesenheit parasitärer Organismen im Gewebe der Geschwülste negative Ergebnis des vorstehenden Berichtes zeigt uns die Frage nach der Ätiologie der bösartigen Neubildungen auf einem Standpunkt, der uns nötigt, auf die Findung anderer Theorien auszugehen. Gleichzeitig mit dem Bestreben, eine parasitäre Ursache für die Entstehung der Neubildungen zu finden, haben auch die Versuche, andere Erklärungen

nachzuweisen, nicht geruht. Ja, bis zur zweiten Hälfte der 80er Jahre ging die Forschung überhaupt vor, ohne daß eine Parallele zu den Infektionskrankheiten gezogen worden wäre. Es erübrigt sich, auf die bisherigen Theorien, welche zur Erklärung der Geschwulstbildungen aufgestellt wurden, hier noch irgendwie einzugehen, sie sind so bekannt und ihre Begründung ist so ausgiebig erörtert worden, daß es für denjenigen, der das Gebiet übersieht, nicht schwer ist, zu beurteilen, inwieweit die einzelnen Erklärungsversuche etwa für bestimmte Formen zutreffen, wo ferner die Achillesferse eines jeden sich findet. In der letzten Zeit ist die Ätiologie der bösartigen Geschwülste als Wachstumsanomalien, die nicht durch spezifische Parasiten ausgelöst werden, durch Lubarsch[1]) und Marchand[2]) eingehend erörtert worden. Die zuerst erschienene Arbeit von Lubarsch berücksichtigt bereits teilweise meine kurz vorher veröffentlichten Erörterungen über die Probleme der Krebsätiologie[3]), die sich an eine allgemeinere Darstellung vom Jahre 1900[4]) anschließen. Die später herausgekommene Abhandlung von Marchand geht zwar auf Lubarschs Ausführungen in zustimmendem Sinne ein, jedoch nimmt der Autor von den vielen, auch seitens Lubarschs schon hervorgehobenen Berührungspunkten mit meinen Anschauungen keine Notiz. Indes kommen seine Aufstellungen gleichfalls meinen früheren Darlegungen in den wesentlichsten Punkten so nahe, daß sich die grundsätzliche Übereinstimmung unserer Auffassung nicht verkennen läßt. Die meinige kommt, kurzgefaßt, darauf hinaus, daß die pathologische Fruchtbarkeit der Geschwulstzellen das Resultat einer erblichen Anpassung an wiederholte Reize ist; durch die eine einseitige Ausbildung der Fortpflanzungstüchtigkeit gewisser Körperzellen auf Kosten anderer Eigenschaften erzeugt wird.[5])

[1]) Pathologische Anatomie und Krebsforschung. Ein Wort zur Verständigung. Wiesbaden 1902.

[2]) Über Gewebswucherung und Geschwulstbildung mit Rücksicht auf die parasitäre Ätiologie der Karzinome. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1902, No. 39 u. 40.

[3]) Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 67.

[4]) Zur Pathologie der krankhaften Geschwülste. Berliner klinische Wochenschrift 1900, No. 28, 29 u. 30.

[5]) Diese Arbeit war bereits zum Druck gegeben, als die eingehende

Bezüglich seiner „Annahme von „toxischen“, durch den Lebensprozeß der Zellen entstandenen Substanzen“ als Urheber einer „Entartung“ der Zellen kann ich jedoch Marchand nicht beistimmen. Wenn ich in dem Artikel von 1900 auch selbst die Ausbildung der cytolytischen Methoden für die Zwecke der Krebsforschung empfohlen habe, so meine ich doch, daß zu einer theoretischen Verwendung jener Hypothese ausreichende Unterlagen noch fehlen.

Soweit wir die Erscheinungen des Zellenlebens erkennen und ihre Bedeutung verstehen, lassen sich die Vorgänge desselben und die Zustände, in denen wir die Elemente antreffen, in drei Gruppen trennen: 1. zur Erhaltung der Zelle dienende, 2. zur Erhaltung der Art dienende, 3. spezifische Funktionen (u. a. zur Erhaltung des Organismus dienende). 1 und 3 sind, wenigstens zeitweise, an jeder Zelle vorhanden. Vorgänge und Zustände, welche zur Erhaltung der Zellenart dienen (2), bilden sich nicht notwendigerweise an jeder Zelle aus, da der Teil der Zellen, welcher nach Abschluß des physiologischen Wachstums den bleibenden Bestand des Körpers bildet, nicht mehr zur Fortpflanzung (Teilung) kommt, während eine andere Partie in der Tat sich durch Teilung vermehrt. Die über das physiologische Maß hinausgehende Vermehrung wird nur durch Anlässe, die ausbleiben oder eintreten können, je nach den äußeren Wirkungen, denen die Zellen ausgesetzt sind oder entzogen bleiben, hervorgerufen.

Nur unter gewissen Bedingungen ist die Zelle fortpflanzungs-

Untersuchung Hausers „Gibt es eine primäre, zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung?“ (Zieglers Beiträge Bd. 33, Heft 1 u. 2, S. 1—31) erschien. Sie schließt sich an die weiter unten (vergl. S. 286) angezogene Arbeit desselben Autors über Polyposis intestinalis und Krebs an und tritt im Kampfe gegen Ribberts Theorie der vorgängigen Verlagerung erfolgreich für die primäre Veränderung des Epithels bei der Krebsentwicklung ein. Was Hauser jetzt (a. a. O. S. 25) über die Möglichkeit der Bildung „neuer Zellrassen im Organismus“ sagt, „die geradezu ein Postulat der an den Geschwulstzellen tatsächlich zu beobachtenden Eigenschaften“ sei, steht, ohne daß sich ein besonderer Hinweis darauf fände, im vollsten Einklange mit den Ausführungen meiner oben angeführten Arbeiten.

fähig: selbstverständlich ist die erforderliche Quantität und Qualität der Ernährung, ebenso die Erfüllung der räumlichen Bedingungen, die eine beträchtliche Volumszunahme ermöglichen müssen, ferner ganz unentbehrlich das Vorhandensein von Generationsorganen in der Zelle. Unter diesen stehen Kern und Centrosomen in vorderster Reihe, vielleicht kommen sie allein für den Teilungsakt in Betracht. Zu einer regulären Zellenteilung ist ihre Integrität die notwendige Voraussetzung. Inwieweit die bekannten pathologischen Mitosen erworbene Störungen ihrer Bestandteile oder auf vererbte Anomalien zurückzuführen sind, ist noch nicht bekannt. Die zu verschiedenen Differenzierungsstufen gelangten Zellen der Metazoen verhalten sich nun in bezug auf die Ausbildung ihrer einzelnen Funktionen zum Teil recht verschieden. Sehr interessant ist in dieser Hinsicht die Entwicklung, welche an den roten Blutkörperchen festzustellen ist. Ihre Fortpflanzung erfolgt nur noch durch die Teilung der kernhaltigen roten Blutzellen (Hämatoblasten), während die aus den kernhaltigen Elementen hervorgegangenen roten Blutscheiben sich wohl ernähren und ihre spezifische Funktion ausüben, aber ein jedes von ihnen das letzte seiner Linie darstellt, die mit ihm ausstirbt. Die durch pathologische Vorgänge so oft hervorgerufene Ersatzproliferation wird durch Stammesgenossen geleistet, welche in ihrer Entwicklung nicht bis zum Kernverlust gelangt sind. Für das Leben der Einzelzelle ist also das Bestehen der Fortpflanzungsfähigkeit so wenig erforderlich, wie etwa bei den Tierklassen mit geschlechtlichem Polymorphismus das Fehlen der Geschlechtsorgane bei den sogenannten Arbeitern, Soldaten, für die Erhaltung des Individuums einen Schaden in sich birgt. So entbehrt ein Teil der Zellen des menschlichen Körpers mangels der dazu nötigen Organe dauernd die Fähigkeit zur Fortpflanzung ihrer Art.

Andere Zellen wiederum, denen die Generationsorgane nicht fehlen, lassen dennoch eine Tätigkeit derselben bei normalem Verhalten des Körpers vermissen; während des größten Teils des Lebens des Organismus werden an den Vertretern dieser Zellstämme Teilungszustände nicht beobachtet. Das hervorstechendste Beispiel dieser Art dürften, wie schon oft hervorgehoben wurde, die Ganglienzellen sein, an denen pathologische Neubildungen (in

Geschwülsten) zu den großen Seltenheiten gehören, wenn man sie überhaupt da als neugebildet ansehen will, wo man nicht nachweisen kann, daß es sich um Heterotopien handelt. Nach dem frühzeitigen Abschluß, den die reguläre Entwicklung des Organismus in bezug auf die Zellen der nervösen Centralorgane findet, ist eine jede Ganglienzelle als das Endglied einer genealogischen Reihe anzusehen, der Zellstamm stirbt mit ihr aus. Anders ist die Chance zu bemessen, die eine einzelne Epithelzelle hat, während ihres Lebens zur Teilung zu gelangen. Zwar hat nicht eine jede Zelle dieser Arten die Gewißheit, aber sie hat doch eine viel größere Anwartschaft als die Ganglienzellen, sich nach Abschluß der regulären Körperformation zu teilen und einen oder mehrere Nachkommen zu produzieren.

Die größere Häufigkeit, mit der namentlich in den mehrschichtigen Epithelien Mitosen gefunden werden, ermöglicht uns einen gewissen Einblick in die quantitativen Verhältnisse der Zellproduktion. Das Auftreten von Kernteilungsfiguren in mittlerer Häufigkeit dauert bei den epithelialen Zellverbänden so lange, bis entweder die Teilungsfähigkeit der Zellen dauernd erlischt, sei es durch den Tod der Zelle, sei es durch den physiologischen Verlust ihrer Fortpflanzungsorgane, oder bis die den Teilungsakt auslösenden Reise aufhören. Quantitativ begünstigt sind in dieser Hinsicht alle mehrschichtigen Deckzellenlagen (auf der äußeren Haut, Vagina, Oesophagus, Blase u.s.w.), welche bei den darauf gerichteten Untersuchungen viel häufiger Mitosen zeigen, als die einzelligen Lagen z. B. der Darmschleimhaut. In letzteren werden die Kernteilungen seltener gefunden, als in den genannten mehrschichtigen Bildungen, obwohl bei diesen im wesentlichen nur die unterste, der Basis anliegende Schicht es ist, in der die Teilungen vorgehen. Leicht verständlich ist die größere Produktion von Zellen an den mehrschichtigen Epithelien, in denen während des ganzen Lebens des Organismus die neugebildeten Zellen durch den Nachwuchs von der Basis her nach oben geschoben werden und schließlich an der Oberfläche aus dem Verbande des Körpers ausscheiden. Sobald sie sich durch die mechanische Wirkung ihres Nachwuchses von ihrer Basis weiter entfernt haben, verlieren sie nicht nur ihre Fähigkeit, sich zu teilen, sondern sie büßen in den oberen Lagen auch ihr

Leben ein. Mit einer jeden stirbt ein Zweig eines Stammes. Dieser Gang des Zellenlebens im Epithel ist den Einzelzellen durch Vererbung von den Vorfahren überkommen. Er ist inbezug auf die einzelne Zelle, inbezug auf das Verhalten der einzelnen zu den Verbänden, er ist ferner im Sinne der Ontogenese und Phylogenese der Lebewesen überhaupt fortlaufend zu verfolgen, und wir sind durchaus berechtigt anzunehmen, daß die Ursachen, welche diesen Gang in den uns vorliegenden letzten Gliedern der verschiedenen Zellstämme unterhalten haben, auch bei deren Vorfahren den gleichen Gang unterhielten und durch ihre Permanenz die erbliche Übertragung auch der Varianten auf die Nachkommen bewirkt haben, sowohl bezüglich der Zellen der Individuen niederer Ordnung, wie bezüglich der phylogenetischen Reihen.

Die Unterschiede, welche wir inbezug auf die Lebhaftigkeit des Teilungsgeschäftes in den verschiedenen Organen und zu wechselnden Zeiten antreffen, weisen darauf hin, daß die physiologische Neubildung von Zellen der Oberflächenüberzüge in geradem Verhältnis steht zu der Abnutzung, die hier stattfindet. Kein Organ ist zu jeder Zeit des Lebens verhältnismäßig so reich an Mitosen, wie die Epidermis der äußeren Haut. Sie steht mit der Luft in Berührung und ist mehr als jedes andere Organ der Abnutzung ausgesetzt, da sie im Gegensatz zu den Schleimhäuten einer schützenden Flüssigkeitsschicht entbehrt. Es entspricht nun in ihr dem konstanten Verbrauch eine konstante Produktion, die durch die ererbten Eigenschaften der Zellen gewährleistet wird. An anderer Stelle[1]) habe ich erörtert, wie auf Grund der allgemein giltigen biologischen Erfahrungen die Deckung eines gesteigerten Bedürfnisses, Überkompensationen und schließlich auch das destruktive Vordringen der Neubildung zu erklären sind durch die, vom Standpunkt der Zellen äußeren Einwirkungen. Die einseitige Ausbildung der Fortpflanzungstüchtigkeit gewisser Zellstämme auf Kosten der anderen Funktionen erklärt im Grunde das destruktive Wachstum bösartiger Geschwülste vollständig, denn ohne den zum Entstehen des geschwulstartigen Volumens der Neubildung unerläßlichen zelligen Nachwuchs ist eine

[1]) Arch. f. klin. Chir. Bd. 67, Heft 3.

Tumorbildung überhaupt undenkbar. Indes muß dieser Nachwuchs bei bösartigen Geschwülsten auch noch imstande sein, die besonders umfangreichen Verluste lebender Substanz zu decken, denen jene ausgesetzt sind. Ohne einen reichlichen Ersatz für zu Grunde gehende Zellen kann sich keine destruktive Bildung behaupten. Ihre Komponenten werden, wie dies mit unvollständigem Erfolge so häufig geschieht, gelegentlich, wo sie überhaupt nur spärlicher sind, auch in ihrer Gesamtheit durch reaktive, entzündliche Prozesse (Narben) zerstört, und das bösartige Wachstum ist damit nach Ausrottung der pathologisch wuchernden Zellstämme beseitigt. Gelingt dies therapeutischen Eingriffen oder der alleinigen reaktiven Tätigkeit des Organismus nicht, so bleiben hinreichend aktive Zellen zurück, welche, je nach dem Grade ihrer Fruchtbarkeit, langsamer oder schneller wachsende Geschwülste konstruieren. Ob die Geschwulst lokal bleibt, d. h. sich dauernd als gutartig erweist, oder ob sie bösartig wird, destruierend in die Gewebe der Nachbarschaft eindringt, das hängt — neben der Summe ihrer in der Zeiteinheit auftretenden Nachkommenschaft — sehr wesentlich ab von der Beschaffenheit des Organs, in dem sich die wuchernden Zellen finden, sowie von der Beschaffenheit der Nachbargewebe. Hierauf müssen wir weiter unten noch zurückkommen.

Daß in bezug auf die Hervorrufung und andauernde Unterhaltung, ja progrediente Steigerung der Fortpflanzungstätigkeit keine wesentlichen Unterschiede bestehen zwischen den Zellen, die sich im Primärtumor finden, und denjenigen späterer Generationen, welche außerhalb des Primärherdes die Geschwulst generalisieren, habe ich bereits früher (Archiv für klinische Chirurgie, Band 67) ausgeführt. Die gleichen Ursachen wirken nach Überschreiten des Primärherdes fort zur Auslösung der Zellteilung und zur Weiterzüchtung fruchtbarer Zellreihen, so lange die lokalen Bedingungen hierzu gegeben sind.

Es liegt auf der Hand, daß wir die den verschiedenen Krebstheorien zu Grunde liegenden Dispositionsverhältnisse leicht verstehen, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß

diese solche Verhältnisse darstellen, die den dazu geeigneten Zellen und Zellstämmen besonders günstige Bedingungen zur Variation bieten. Dies ist u. a. der Fall, wo äußere Einwirkungen auf pathologisch angeordnete Teile leichter als in der Norm zur Geltung gelangen. Aberrierte Organe und Organteile (Cohnheim), dislozierte Epithelien (Ribbert), die sich außerhalb der normalen, relativ günstigen Anordnung finden, sind (in bezug auf sie selbst) äußeren Einwirkungen leichter zugänglich, gegen die schädlichen Einflüsse der regulären Funktion der Organe minder geschützt, als dies bei der im Erbgang erworbenen hohen Zweckmäßigkeit der normalen Anordnung der Fall wäre.

Embryonale Gewebe, die sich durch den hohen Grad ihrer Proliferationsfähigkeit auszeichnen, im Vergleich zu den Geweben des entwickelten Körpers, scheinen nur viel geringerer Einwirkungen zu bedürfen, um diejenige Steigerung ihrer natürlichen Fruchtbarkeit zu erlangen, die sie zur Geschwulstbildung befähigt. Mit Recht hebt Marchand a.a.O. bezüglich des malignen Chorionepithelioms hervor, daß das Hineinwuchern in die mütterlichen Gewebe nur eine Steigerung dessen sei, was auch normaler Weise schon geschieht. Ganz im Sinne meiner Ausführungen (a. a. O.) über die durch Anpassung und Vererbung gesteigerte Fortpflanzungsfähigkeit der die Geschwülste bildenden Zellen sieht auch Marchand als die notwendige Voraussetzung an, „daß die malignen Geschwülste durch Elemente zusammengesetzt sind, die sich durch eine außerordentlich gesteigerte, fast unbegrenzte Wucherungsfähigkeit im Vergleich mit den normalen Elementen auszeichnen.“ — In voller sachlicher Übereinstimmung befinde ich mich in den Schlußfolgerungen 8 und 9 meines angeführten Aufsatzes mit den Ausführungen Marchands (a. a. O. Sond.-Abdr. S. 21): „Die Malignität der Geschwulstzellen ist nicht ein Produkt äußerer Ursachen, sondern sie ist wesentlich bedingt durch eine den Zellen eigentümliche Beschaffenheit oder Anlage. Äußere Einwirkungen haben bei der Entstehung maligner Geschwülste nur die Bedeutung von Gelegenheitsursachen, insofern sie die Wucherung des Gewebes anregen, aus welchen Zellen mit malignen Eigenschaften hervorgehen können.“

Es ist sicher richtig, wie er dies ferner hervorhebt, daß die

Wucherungsfähigkeit noch nicht gleichbedeutend mit Malignität sei, nur scheint mir seine Exemplifikation auf das Lokalbleiben kolossaler Lipome, Ovarialcystome, Myome nicht ganz zutreffend, da deren Wachstum ein so außerordentlich langsames ist, daß es mit denjenigen manifester Karzinome oder Sarkome nicht auf eine Stufe gestellt werden kann. Insbesondere bei Lipomen, Myomen und anderen exquisit gutartigen Tumoren rührt das Fehlen des eigentlich destruktiven Wachstums daher, daß unter dem außerordentlich langsamen Andrang der sich vergrößernden Geschwulst die Nachbargewebe verschoben werden, ohne daß Kontinuitätstrennungen an ihnen auftreten, die zur Implantation der in der Peripherie des Neubildungsherdes entstandenen jungen Elemente dienen können. In den angeführten Geschwulstarten ist die auf die Zeiteinheit entfallende Mitosenzahl eine außerordentlich geringe gegenüber derjenigen, die in bösartigen Tumoren beobachtet wird. Viel bedeutender ist schon ihre Zahl in den meisten Kystomen. Hier darf wohl die durch die Flüssigkeitsansammlung erfolgende weitergehende Ausgleichung der durch die Neubildung verursachten lokalen Spannungsdifferenzen als der wesentlichste Grund angesehen werden, der bei diesen Geschwülsten die Kontinuitätstrennung der Bindesubstanz lange hinausschiebt und deren weitgehende Anpassung an die üppiger sich vermehrenden Deckzellen fördert.

Durch die überraschend große räumliche Zunahme der Oberflächen, die bei papillären Kystomen hinzukommt, tritt selbst bei relativ schneller und reichlicher Zellwucherung noch ein Ausgleich zwischen den eigentlichen Geschwulstbildnern, den Deckzellen, und dem zum Teil durch passive Dehnung, zum Teil gleichfalls durch Neubildung sich akkomodierenden Nachbargewebe ein. Gegenüber dem wachsenden Epithel sind in der Tat die Tunica propria des Ovariums und das von ihr neugebildete Gewebe ein Nachbargewebe, das der epithelialen Neubildung um so länger Widerstand leistet, eine je üppigere papilläre Ausgestaltung es zu erfahren imstande war. Daß die Destruktions- und Generalisationsfähigkeit einer pathologischen Neubildung, soweit die wuchernden Zellen in Betracht kommen, nicht ganz allein abhängig ist von deren Fortpflanzungstätigkeit, sondern daß auch noch der mehr oder weniger feste Zusammenhang

der einzelnen Zellen von Bedeutung ist, soll hier nicht unerwähnt bleiben, denn es liegt auf der Hand, daß die nur lose aneinander haftenden Zellen des Epithels leichter die für ihre Transplantation ins Nachbargewebe erforderliche Kontinuitätstrennung erfahren, als die fester miteinander verbundenen Elemente der Bindesubstanz. Diese brauchen pr. pr. größere Spatien und treten für gewöhnlich in voluminöseren Verbänden aus dem Primärherd aus, als dies bei epithelialen Zellverbänden der Fall ist. Ja es weisen alle Erfahrungen darauf hin, daß wegen ihres festeren Zusammenhanges endotheliale Zellen etwas weniger zu Disseminationen befähigt sind, als epitheliale.

Die Malignität der Neubildung ist nun noch, abgesehen von der Proliferationsintensität und dem Zusammenhang der Zellen unter sich, vor allem abhängig von der Anpassungsfähigkeit der Nachbarschaft, die nicht nur in den verschiedenen Lebensaltern in demselben Gewebe, wie wohl allgemein anerkannt wird, sondern auch beim Vergleich verschiedener Gewebe sich als sehr different herausstellt.

Es scheint mir hier angebracht, die Disposition des jugendlichen Alters für Sarkom, die des höheren Alters für Karzinom in der gleichen Weise, als Folge des natürlichen Ablaufs der Lebenserscheinungen, kurz zu erörtern. Die Neigung der Gewebe zur Neubildung nimmt zwar mit dem zunehmenden Alter des Organismus ab, mit Abschluß des regulären Wachstums ist sie auf den niedrigsten Grad gelangt, die Lebensalter sind auf diese Weise verhältnismäßig tief unterschieden. Die Fähigkeit des jugendlichen Alters zur Reaktion durch Neubildung (entzündliche wie evolutionäre) tritt nicht minder am Epithel, als an den Bindesubstanzen deutlich zutage. Epitheliale Warzen sind die häufigsten Vorkommnisse im Kindesalter, während Karzinom zu den großen Seltenheiten gehört. Auch im Prädilektionsalter der Karzinome sind Warzen und andere Gewebsneubildungen, auch solche der Bindesubstanzen, recht häufig. Freilich zeigen die Bindesubstanzneubildungen dieses Zeitabschnitts durchschnittlich bei weitem nicht die große Proliferationsleistung der entsprechenden Tumoren des jugendlichen Alters. Aber im jugendlichen Alter sind die destruktiven Deckzellenneubildungen, trotz der Lebhaftigkeit aller Proliferationsvorgänge an sich, wegen der größeren Anpassungsfähigkeit der Basis so selten, daß sie

gegen die bösartigen Bindesubstanztumoren in dieser Zeit ganz verschwinden. Ohne daß nun die Neigung zu epithelialer Neubildung im Alter zunähme, übersteigt doch die Zahl der bösartigen Epitheltumoren im Alter diejenige der bösartigen Tumoren anderen Ursprungs so bedeutend, daß in der Tat das Alter besonders disponiert zu Karzinomen erscheinen muß. Daß in der Jugend Sarkom auch absolut häufiger gefunden wird als im höheren Alter, ist auf die bestehende größere Fähigkeit zur Proliferation überhaupt zurückzuführen, die mit der Entfernung von der Embryonalperiode proportional abnimmt und im höheren Lebensalter ihren geringsten Stand erreicht. Von den gutartigen Warzen aber, die keineswegs im höheren Lebensalter fehlen, wird auch im Kindesalter seitens der Chirurgen mit Recht kein großes Aufhebens gemacht, indes das Karzinom des höheren Alters, entsprechend seiner Malignität, die gebührende Beachtung findet.

Paradox muß unter diesen Umständen das mehrfache Vorkommen meistens gutartiger Neubildungen im höheren Alter erscheinen. Dies erklärt sich aber auch ausreichend durch die längere Dauer des Lebens, während der, je länger um so mehr, die schädlichen Reize einwirken und die langandauernden Proliferationen trotz ihrer in der Zeiteinheit geringfügigen Leistungen dennoch Zeit finden, bemerkbare Produktionen zu erzeugen. Bis zu einem gewissen Grade besitzen wohl alle Gewebe, und zwar in umgekehrtem Verhältnis zu ihrer spezifischen Differenzierung, die Fähigkeit, auf gewisse Reize, insbesondere solche, die Störungen ihres Bestandes herbeiführen, oder auf funktionelle Mehrbeanspruchung, durch kompensatorische und vikariierende Neubildung zu reagieren, die, entsprechend dem physiologischen Verhalten, mit der höheren Lebensdauer allmählich abnimmt. Auf die Entstehung eines Sarkoms ist, wie aus dem bereits ausgeführten hervorgeht, das Verhalten der Nachbarschaft von relativ geringem Einfluß im Vergleich mit den Karzinomen. Wie bei jedem gutartigen Bindesubstanztumor, ist auch seine Zusammensetzung ganz überwiegend abhängig von der Proliferation seiner eigenen Zellen, die in der Jugend die größte Üppigkeit zeigen und durch diese allein, unabhängig von dem Widerstand der Nachbargewebe, die größte Malignität bedingen. Auch die selte-

nen Karzinome des jugendlichen Alters zeichnen sich ausnahmslos durch größte Bösartigkeit aus, während im hohen Greisenalter die Progredienz der krebsigen Bildungen meist eine recht geringe ist.

Während also beim Sarkom die große Fruchtbarkeit der jugendlichen Zellen an sich allein die Destruktion hervorruft, hat beim Karzinom die Schwäche der Basis einen bedeutend größeren Anteil an dem Eintritt der malignen Ausbreitung. Das wuchernde Zellmaterial des Sarkoms sprengt durch seine mechanische Wirkung allein die ihm entgegenstehenden Widerstände, wobei es auch durch die chemischen Produkte seiner Zellen zum Schaden der Nachbargewebe unterstützt werden mag. Bisher wissen wir aber nur sehr wenig über die letzterwähnten toxischen Wirkungen. In die eröffneten Hohlräume wächst es dann mit besonderer Üppigkeit hinein, und werden dann einmal Teile dieser Neubildung aus ihrem an sich festeren Zusammenhang gerissen, wie dies am ehesten nach dem Einbruch in die Blutgefäße möglich ist, so bilden sich die verderblichsten Metastasen. Infolge des festeren Zusammenhangs der Teile unter sich, der wiederum Abstufungen in absteigender Linie von den fibroblastischen Tumoren zu den Endothelgeschwülsten zeigt, ist ihre Zahl gemeinhin eine vergleichsweise geringe gegenüber den Krebsmetastasen. Auch das kleinere Ausmaß der verschleppten Keime bei den Deckzellengeschwülsten stellt diese günstiger in bezug auf die Metastasierung als Bindesubstanzneubildungen, obschon angenommen werden darf, daß in die Bindesubstanz des Körpers die ihr genetisch näher stehenden Endothelien leichter implantiert werden, als die karzinomatös wuchernden Epithelzellen. Zweifellos gehen, ganz analog dem Schicksal im Körper verschleppter parasitärer Pflanzenzellen, auch von den verschleppten Deckzellen, viele zu Grunde, bevor eine metastatische Kolonie mit ihrer üppigen Zellenneubildung zustande kommt, und nur ein Teil der verschleppten Keime wächst zu mikroskopisch oder makroskopisch bestehen bleibenden Herden aus. Den Grad der Malignität bestimmt im wesentlichen also die Proliferationsleistung der Zellstämme mit erhöhter Fortpflanzungstüchtigkeit. Alle Abstufungen von den dauernd lokal bleibenden (gutartigen) zu den destruktivsten (bösartigsten) Neoplasmen erklären sich aus den Differenzen der Gesamtleistung.

Wenn wir somit in der Bösartigkeit einer Geschwulst das Resultat einer allmählich fortschreitenden Änderung des Zellcharakters sehen, so tritt uns hier mit Recht auch die Frage entgegen, wie das scheinbar unvermittelte Auftreten bösartiger Geschwülste zu erklären ist, die oft in wenig Jahren, ja Monaten nach ihrem ersten Erscheinen den Tod des Individuums herbeiführen. Die Gelegenheit, den Verlauf einer bösartigen Neubildung lange Zeit hindurch zu beobachten, ist nur an der Haut mit etwas größerer Sicherheit geboten. Auch hier ist die Feststellung des ersten Beginns des Wachstums wohl kaum jemals mit voller Sicherheit möglich. Bei Tumoren der inneren Organe ist dies erst recht schwierig; wohl nur bei den verhältnismäßig nicht häufigen Geschwülsten traumatischen Ursprungs ist der Zeitpunkt des Beginns mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu bestimmen. Für die sogenannten traumatischen Geschwülste, deren verhältnismäßig häufigeres Vorkommen im jugendlichen Alter anerkannt werden muß, ist durch das Trauma ein bestimmtes Datum gegeben. Sonst aber haben wir bei keiner Neubildung sichere Anhaltspunkte, welche eine Zeitrechnung ermöglichen. Sehen wir eine Warze, ein Mal, eine Narbe als Ausgangspunkt einer bösartigen Neubildung, so wäre es gewiß verkehrt, das Wachstum dieser Neubildung erst von dem bemerkten Anwachsen des Teils zu datieren und nicht zu bedenken, daß die Ausgangsbildungen bereits abnorme Produkte sind, deren Bestehen an sich schon eine, wenigstens zu einer bestimmten Zeit, bedeutendere Fruchtbarkeit der lokalen Zellen voraussetzt. Dann ist es sehr wohl verständlich, daß, je geringer die Anzahl der bezüglich ihrer Fruchtbarkeit variationsfähigen Zellen an einer bestimmten Örtlichkeit ist, desto länger die Wachstumsvorgänge latent bleiben; hat aber erst eine größere Anzahl von Nachkömmlingen die gesteigerte Teilungsfähigkeit erreicht, dann tritt das Produkt der fortlaufend an Zahl zunehmenden, sich immer wieder teilenden Zellen um so massenhafter in die Erscheinung.

Es wäre erwünscht, wenn es gelänge, Zahlen-, bezw. Volumenbestimmungen auszuführen, die exakten Aufschluß über die Proliferationsleistung einer Neubildung gewähren. Selbst für die physiologische Neubildung ist dies mit ungewöhnlichen

Schwierigkeiten verknüpft. Unsere Kenntnisse beschränken sich auf die nach Flemmings Feststellungen tausendfach bestätigte Periodizität der Teilungsvorgänge in den einzelnen Zellen (Keimcentren), die auch bei pathologischen, schneller wachsenden Neubildungen aus der gruppenweisen Häufung der Mitosen geschlossen werden kann, und auf eine ungefähre Vorstellung über die Dauer der Mitose bei den Warmblütern. Diese muß bei ihnen beträchtlich kürzer sein als bei den Kaltblütern und Pflanzen, deren Stoffwechsel, entsprechend der geringeren Durchschnittstemperatur, im ganzen ein weniger lebhafter ist. Meine eigenen Versuche, experimentell die Durchschnittdauer der Mitose, die voraussichtlich in den verschiedenen Geweben und unter wechselnden Bedingungen ihres Auftretens in mäßigen Grenzen schwankt, festzustellen, haben bis jetzt keinen Erfolg gehabt. Erst, wenn wir über die Mitosendauer sichere Erfahrungen besitzen, können wir zu besseren Vorstellungen über die quantitativen Verhältnisse der Zellproliferation gelangen, bis dahin ist bei der manchmal explosionsartigen Progredienz bösartiger, vorzugsweise Deckzellentumoren nicht mit Bestimmtheit zu unterscheiden, was durch die gesteigerte Fruchtbarkeit der Geschwulstzellen, was durch die Bedingungen der Umgebung hierzu beigetragen wird.

Immerhin ist bei einem großen Teil der klinischer Beobachtung zugänglichen Geschwülste ein oft sehr langes, bisweilen schon von der Geburt her zu beobachtendes Stationärbleiben einer Afterbildung zu konstatieren, die dann entweder ganz allmählich oder mit verhältnismäßig schneller Entwicklung sich vergrößert. Da ist es dann entweder möglich, daß die Ursache, welche das äußerst geringfügige Wachstum der stationären Periode bedingte, versagt und schließlich die größere Zahl der teilungsfähigen Zellen ein im Verhältnis zu ihrer numerischen Zunahme hervortretendes Wachstum gewinnen läßt, oder es tritt die andere Möglichkeit ein, daß neue Reize auf den pathologischen (embryonal oder später entstandenen) abnormen Teil einwirken. Von der Natur der Reize muß es abhängen, wie oft in den disponierten Zellen Teilung hervorgerufen wird, wie lange es dauert, bis bei im übrigen gleich veranlagten Elementen die Teilungsfähigkeit bis zu dem bedrohlichen Maße gesteigert wird, das ein destruk-

tives Wachstum ermöglicht. Selbstverständlich sind hier alle Bedingungen der Umgebung zu berücksichtigen, die von Lebensalter und Allgemeinzustand abhängig und, wie oben ausgeführt, in verschiedener Weise wirksam sind gegenüber den verschiedenen Wachstumseigentümlichkeiten (Zusammenhang, Zeitmaß u. s. w.) der neugebildeten Teile. Nichts spricht dafür, daß die Änderung des Zellcharakters, die abnorme Fruchtbarkeit der Zellstämme mit der konsekutiven Änderung ihrer äußeren Erscheinung, mit einem Male durch eine ektogene Ursache hervorgerufen werden. Selbst bei den mit Wahrscheinlichkeit von einem Trauma herzuleitenden, zur Bildung von Tumoren führenden Wachstumssteigerungen wird eine größere oder geringere Zwischenzeit zwischen dem Trauma und der ersten bemerkbaren Volumenzunahme beobachtet. Da eine lebhaftere Mitosenbildung kaum vor dem zweiten Tage nach einer Verletzung beobachtet wird, nach diesem Tage aber auch regelmäßig vorhanden ist, falls sonst die Bedingungen dafür bestehen, so ist mit ihr auch in denjenigen Fällen zu rechnen, in denen die Proliferation mit dem Ausgleich der lokalen Störung nicht ihr Ende erreicht, sondern durch irgend welche Ursachen darüber hinaus in Gange gehalten wird. Es ist daher mit voller Bestimmtheit anzunehmen, daß eine allmählich vorgehende Ausbildung der Zelleneigentümlichkeiten, die zu einer progredienten Steigerung der Fortpflanzungsfähigkeit führt, sich in dem Maße früher oder später einstellt, als die auslösenden Ursachen seltener oder häufiger einwirken. Die verschiedenen Theorien, welche zur Erklärung des pathologischen Wachstums der Zellen aufgestellt worden sind, betreffen demnach nur gewisse Prädispositionen, die alle zu recht bestehen, wie die kongenitale (Cohnheim) und erworbene Dislokation (Ribbert). Der Irrtum liegt in der Verallgemeinerung.

Sehr wesentlich zum Verständnis der erworbenen, immer größer werdenden Fortpflanzungstüchtigkeit der Zellen ist die Berücksichtigung der geringfügigen reaktiven Wachstumserscheinungen, welche durch die verschiedensten Schädlichkeiten im Körper hervorgerufen werden und in vielen Fällen nicht zur Geschwulstbildung führen. Demnach ist der Anfang einer Geschwulstbildung, wie wir ihn nach unseren Feststellungsmöglichkeiten bestimmen können, nur ein sehr labiler Begriff. Von einer

großen Anzahl harmloser Bildungen, die wir pathologisch im Körper entstanden sehen, ist es schlechterdings nicht möglich, jemals genau zu bestimmen, ob aus ihnen vielleicht eine Geschwulst geworden wäre, ebenso ist es bei zweifellosen Geschwülsten nur in Ausnahmefällen möglich, genau zu bestimmen, von welcher Stelle des Organs sie ausgegangen sind, denn von denjenigen Zellen, die in der Geschwulst unserer Untersuchung zugänglich sind, können wir nur sagen, welcher Abstammung sie sind; von ihren Vorfahren selbst sehen wir jedoch nichts, denn jede Zelle ist das Produkt der Teilung einer früher bestehenden Zelle, die mit der Teilung aufgehört hat als das, was sie ursprünglich war, weiter zu bestehen und ihre Fortsetzung eben in den Teilstücken findet. Wir können daher nur ganz allgemein aus den Eigenschaften der den Tumor zusammensetzenden Elemente unter Berücksichtigung der biogenetischen Gesetze einen Schluß machen und wir sind daher immer zu größter Vorsicht genötigt in bezug auf die Altersfeststellung der einzelnen Teile einer Geschwulst.

Die Erfahrungen insbesondere über Mischgeschwülste zeigen, wie außerordentlich verschieden sich die in diesen entwickelten Zellstämme morphologisch verhalten. Sie zeigen aber auch, wie groß die Unterschiede sind bezüglich des Abschlusses des Wachstums an den einzelnen Zellstämmen, sodaß Zellen, die ihren dauernden Zustand frühzeitig erreicht haben, sich neben solchen finden, die erst unzählbare Generationsperioden später ihre zur Zeit der Beobachtung unterliegende Gestalt erreicht haben.

Trotzdem sind wir genötigt, zwischen Entwicklungen, die nur wenig geschwulstartiges an sich haben, und solchen, die alle Kriterien eines Tumors, unter Umständen eines bösartigen, aufweisen, uns den Zusammenhang zu suchen, wenn wir der Erlangung der geschwulstmäßigen Wachstumsintensität nachgehen wollen. Ich hatte schon früher darauf hingewiesen, wie ein großer Teil der physiologischen Reize, die mit der Funktion des Organs eintreten, zu der pathologischen Änderung des Zellcharakters führen können. Die bekannten Prädilektionssitze des Karzinoms in der Speiseröhre, in den Verdauungsorganen, auch die bekannten Lokalisationen an den äußeren Oberflächen sind von jeher als der Ausdruck von Prädispositionen angesehen

worden, die auf funktionelle Einwirkungen zurückzuführen sind. Wie die funktionellen Prädispositionen, so sind auch für die Entstehung von Tumoren, bei denen wir als Produkten exzessiven Zellwachstums eine grundsätzliche Differenz zwischen gut- und bösartigen bezüglich der Auslösung der Proliferation nicht mehr anerkennen können, pathologische Zustände von Bedeutung, die scheinbar von geschwulstbildenden Prozessen sehr weit abstehen. Schon seit Jahren ist mir das häufige Nebeneinandervorkommen von Gastritis proliferans und Karzinom des Magens aufgefallen. Nicht bloß geringfügige Zustände, Proliferationen, wie sie mit und ohne Bestehen von Katarrhen so häufig gefunden werden, sind recht oft an den von Karzinom nicht ergriffenen Partien der Magenschleimhaut zu sehen, sondern auch stärkere Entwicklungen bis zum Auftreten echter Mamelons finden sich nicht selten. Größere warzige Bildungen sind in den Fällen von Skliffosowski[1]) und Bindemann[2]) beschrieben worden. In dem letzteren fand sich ein noch verhältnismäßig jugendliches Karzinom neben einer großen, blumenkohlartig gebauten Neubildung und über die ganze Schleimhaut verbreiteter Gastritis proliferans. Bei der Beschreibung dieses Karzinoms[3]) habe ich den Gegensatz der durchaus oberflächlichen Drüsenhyperplasie zu der in die Tiefe dringenden Geschwulst ausdrücklich hervorgehoben. (Vergleiche a. a. O. Fig. 2 und 3.) Das Nebeneinandervorkommen der beiden Prozesse, des gutartigen und des destruktiven) ist auch von Hauser in seinen schönen Untersuchungen über das gleichzeitige Vorkommen von Polyposis und Krebs des Kolons zum Gegenstande einer gründlichen Erörterung gemacht worden.[4]) Auf gleiche ursächliche Verhältnisse weist auch das häufige Vorkommen kleiner, epithelialer Verdickungen des Oesophagus hin, welche, wenn auch keineswegs regelmäßig, so doch nicht ganz selten in Organen gefunden werden, die an einer der Prädilektionsstellen von Krebs befallen sind. Diese epithelialen Verdickungen stellen sich meistens nur als kleine, clavusähnliche Bildungen dar, welche einzeln oder zu mehreren

[1]) Dieses Archiv Bd. 153, S. 130.

[2]) Inaug.-Diss. Berlin 1882.

[3]) Berliner klinische Wochenschrift 1890, No. 29.

[4]) Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1895, Band 55, Seite 430.

hintereinander, entsprechend den Längsfalten der Speiseröhre, angeordnet sind. In den meisten Fällen konnte erst durch die mikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden, daß es sich nicht um Dissiminationen des Karzinoms, sondern um autochtone Bildungen handelte, die, als einfache Hyperplasie des Epithels an sehr beschränkten Stellen, von vollkommenster Gutartigkeit sind. Was liegt näher als die Proliferation der Gastritis proliferans, der Polypositas coli und der erwähnten kleinen Clavi des Oesophagus mit ihren geringfügigen, nur bei der Gastritis proliferans über größere Flächen ausgedehnten, dementsprechend durch eine viel größere Anzahl von Zellstämmen geleisteten Proliferation, dem gewaltigen Lokalexceß in der Krebsbildung an die Seite zu stellen. Der große Unterschied liegt in dem Erfolge der die gutartigen, wie die krebsigen Bildungen auslösenden Schädlichkeit, der bei gutartigen nur eine geringfügige, bei den bösartigen Bildungen eine ganz excessive Steigerung der Fortpflanzungstätigkeit ist. Die Ursachen für diesen Unterschied können nur gelegen sein entweder darin, daß die die gutartigen Neubildungen konstituierenden Zellen einer größeren Produktionsleistung nicht fähig waren, oder daß die aus gleicher Ursache hervorgehenden Reize sich nicht oft genug wiederholten, um eine ausreichende Steigerung anzuzüchten.

Es ist begreiflich, daß an den Stellen, wo die normale Einrichtung funktionelle Schwierigkeiten bedingt, wie an den Prädilektionsstellen des Oesophagus, des Darmkanals überhaupt, die beständige Wiederholung der schädlichen Reize eine größere Einwirkung hervorrufen muß, als die naturgemäß seltenere an den nicht so ungünstig gestellten anderen Teilen der Organe. Selbstverständlich ist hierbei immer nur noch die differente Befähigung der einzelnen Zellstämme zur Variation in der bestimmten Richtung zu berücksichtigen, sodaß die verschiedenen Schädlichkeiten erst durch ihr Zusammenwirken im Einzelfalle eine volle Erklärung ermöglichen. So ist es sicher kein Zufall, daß ein Oesophaguskarzinom, das jüngst im Berliner Pathologischen Institut seziert wurde, sich zwar auf der Höhe der Bifurkation, also an einer Prädilektionsstelle befand, daß jedoch gleichzeitig an der Brustwirbelsäule eine Reihe von supracartilaginären Exostosen der Wirbelkörper bestand, die zu einer Deviation der

Speiseröhre geführt hatten. Die mechanische Disposition auf der Höhe der Bifurkation war durch die gleichfalls mechanische Einwirkung der Exostosen derartig ungünstig ergänzt worden, daß die funktionellen Reize besonders intensiv einwirken mußten.

Oben habe ich schon hervorgehoben, daß die Variationsfähigkeit gewisser, den pathologischen Reizen zugänglicher Zellstämme die notwendige Voraussetzung ist für das Entstehen von Tumoren. Es gibt uns die Berücksichtigung der naturgemäß außerordentlich wechselnden Fähigkeit zum Variieren der lebenden Zellen auch den Schlüssel für das Verständnis der mehrfachen Geschwulstbildungen in demselben Individuum, wie des Vorkommens bestimmter Geschwülste in gewissen Familien. Daß eine besondere Disposition im höheren Alter für das Auftreten gut- und bösartiger Geschwülste besteht, habe ich bereits erwähnt, es fehlt in der Literatur aber auch nicht an Beobachtungen über das gleichzeitige Vorkommen bösartiger Geschwülste, insbesondere Karzinome von verschiedener Histogenese. Der erste Fall der Art ist von Billroth[1]) erwähnt worden, wo ein Mann, dem ein Karzinom der Ohrmuschel entfernt war, einem rasch wachsenden Magenkarzinom erlag.

Dann hat Abesser[2]) einen von mir sezierten Fall beschrieben, in dem gleichzeitig ein Karzinom der Zunge und ein solches des Dünndarms bestand, daneben fanden sich auch noch zwei Fibrome der Magenwand. Es sind diesen Fällen dann eine Reihe von Publikationen, insbesondere die bekannten Beobachtungen von Schimmelbusch gefolgt. Einen interessanten Fall von Cylinderzellenkarzinom der Gallenblase und Cancroid des Pankreas habe ich später beschrieben[3]). Es liegt nahe, in dem gleichzeitigen Auftreten der Neubildungen den Ausdruck einer bestehenden, das gewöhnliche Maß überschreitenden Variationsfähigkeit von Zellen des Individuums zu sehen, die, durch geeignete pathologische Einwirkungen betroffen, an mehreren

[1]) Billroth-Winiwarter, Handbuch der allg. Chirurgie.

[2]) Inaug.-Diss. Berlin 1886.

[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1897 und Verhandl. der Berl. med. Ges. 1895. I. S. 228—230.

Stellen des Körpers die zur Geschwulstbildung führende größere Proliferationsfähigkeit erlangt haben. So gut nun im einzelnen Individuum sich variationsfähige Zellen gelegentlich häufiger finden, als in anderen, so ist es auch erklärlich, daß im Erbgang diese Variationsfähigkeit durch gewisse Familien sich fortpflanzt und in diesen Familien daher öfter Krebsfälle vorkommen, als in anderen. Die erbliche Disposition zu Geschwülsten wird dementsprechend gleichfalls zur Stütze unserer Theorie (vergl. S. 275). Daß aber in solchen disponierten Familien immer nur eine größere Anzahl von Individuen als in anderen, aber bei weitem nicht alle Individuen an Krebs erkranken, ist dadurch leicht zu erklären, daß die Disposition der Zellen zur Variation nicht allein zur Entstehung der Karzinome ausreicht, sondern daß in allen Fällen, wie ich das bereits früher hervorgehoben habe, gleichzeitig erstens bestehen muß: die Variationsfähigkeit der Zellen des Individuums, zweitens die pathologischen Reize in hinreichend langer Wiederholung einwirken, und drittens diese Einwirkungen auch gerade auf geeignete Zellstämme stattfinden müssen. Wenn diese Punkte zusammentreffen, so sind die durch die Untersuchungen von Petersen und anderen als multicentrisch entstanden nachgewiesenen Karzinome durchaus zu parallelisieren den mehrfachen primären Krebsbildungen, in demselben Individuum und der Häufung von Karzinomen in bestimmten Familien. Alle diese Erscheinungen sind das Resultat einer im Erbgang den Zellen zuteil gewordenen höheren Fortpflanzungstüchtigkeit, die nur des auslösenden Reizes bedarf, um sich unter geeigneten Umständen in der Bildung geschwulstartig hervortretender Neubildungen zu manifestieren.

In den vorstehenden Betrachtungen zeigt sich, daß der transformistische Gedanke auf dem Gebiete der Geschwülste nur konsequenter Durchführung bedarf, um sich für das weitere Verständnis fruchtbar zu erweisen. Die Cytogenese in vollem Zusammenhang mit der ontogenetischen und phylogenetischen Entwicklung descendenztheoretisch durchzuarbeiten, ist freilich eine Aufgabe von der größten Ausdehnung, da das Tatsachenmaterial noch der umfassendsten Ergänzung, besonders in den oben angezeigten Richtungen bedürftig ist. Unsere Kenntnis selbst des regulären Zellenlebens ist noch in den wichtigsten

Beziehungen unzulänglich, beispielsweise besitzen wir so wenig Einblicke in das gegenseitige Verhältnis zwischen Morphologie und Stoffwechsel, daß auf diesem Gebiete die notwendigste Arbeit erst noch zu tun ist, bevor wir hoffen dürfen, auch über die pathologischen Excesse derselben ins Klare zu kommen. Immerhin sollte man den Gewinn nicht unterschätzen, den die Forschung davonträgt, wenn sie aus einer Sackgasse, wie der parasitären, hinausgeführt wird und an der Hand gesunder Theorien wieder anfängt, sich frei zu bewegen.

X.

Ein Fall von multiplem Endotheliom (Endothelialkrebs) der Lymphdrüsen und Lymphbahnen.

(Aus dem pathologischen Institut zu Straßburg.)

Von

Dr. Joseph Gallina,

Assistenten an der chirurgischen Abteilung des Ospedale Mauriziano Umberto I. in Turin.

(Hierzu Tafel VIII.)

Als Endotheliome bezeichnen wir die Geschwülste, die sich von den alle Blut- und Lymphspalten auskleidenden Zellen her entwickeln.

Diese Geschwülste wurden einst als Sarkome, beziehungsweise als besondere Kategorien des Karzinoms aufgefaßt. Die Mannigfaltigkeit der Endotheliome ist abhängig von der wechselnden Natur der Endothelien selbst, indem diese sowohl dem Bindegewebe als dem Epithelialgewebe angehören, jedenfalls aber eine ganz besondere Art von Zellen darstellen. Freilich wurde viel diskutiert, wenn auch keine Einigung erzielt, über die Definition der Art der Zellen, welche Endothelien zu nennen wären.

Ich halte mich an die Definition Ribberts, der als Endothel eine einschichtige, zu dünnen Häutchen abgeplattete Zellenlage

bezeichnet, welche die serösen Höhlen, die Blut- und Lymphgefäße, die Saftkanälchen und die Spalten des Bindegewebes auskleidet; letztere gehen, wie v. Recklinghausen bewiesen hat, in die Anfänge der Lymphgefäße über.

Auch ist die Genese dieser Endothelialelemente noch nicht klar gestellt. Viele Autoren sind der Ansicht, daß sie einen epithelialen Ursprung haben und zwar aus dem Entoderm; andere meinen dagegen, daß sie wie alle Bindesubstanz, von dem Mesenchym abstammen.

Heidenhain hat gezeigt, daß diese Endothelialzellen nicht nur die Aufgabe haben, ein Deckepithel zu bilden, sondern daß sie auch eine Art von sezernierender und resorbierender Tätigkeit ausüben, so daß sie in dieser Beziehung den Epithelialzellen ganz angereiht werden müssen. Von vielen Autoren werden derartige Leistungen den Endothelialelementen auch unter pathologischen Verhältnissen zugeschrieben.

Auch ist es bewiesen, daß in vielen pathologischen Prozessen die Endothelialelemente (sowohl die der serösen Häute, als auch die der Blut- und Lymphgefäße) einerseits zu richtigen Epithelien werden, anderseits eine fibroblastische Tätigkeit entwickeln können; daß also die Endothelien unter bestimmten Verhältnissen an den dem Epithel, wie dem Bindegewebe eigentümlichen Vorgängen teilnehmen können.

Wir werden sehen, daß in meinem Fall diese beiden Umwandlungen gleichzeitig zu konstatieren waren. Mit Borst stimme ich in der Auffassung überein, daß die Endothelien eine morphologische und funktionell gut charakterisierte Zellart darstellen, und daß sie als modifizierte Bindegewebszellen aufzufassen sind, als eine Gattung von Zellen, welche vor den gewöhnlichen Bindegewebszellen gewisse Besonderheiten deswegen voraus haben, weil sie an den Ufern der Saftströmung gelegen sind.

Borst hat gewiß Recht, wenn er fortfährt: „Es ist also an sich etwas durchaus Berechtigtes, wenn man den von dieser besonderen Zellart gebildeten Geschwülsten einen Sonderplatz im onkologischen System bewilligt. Es hat auch nichts Befremdendes, daß die endothelialen Tumoren bald wie Fibrome, bald sarkomähnlich erscheinen, bald von drüsigem beziehungs-

weise karzinomatösem Aussehen sind, also an die Bilder echt epithelialer Gewächse erinnern."

Diesen Geschwülsten ist es eigentümlich, daß sie stets von den sich modifizierenden Endothelien der Saftbahnen und der Blut- und Lymphgefäße ausgehen. Daß es nämlich die Endothelien sind, welche die typischen Elemente der Geschwülste trotz ihrer großen Mannigfaltigkeit produzieren, haben schon v. Recklinghausens und Kösters Arbeiten dargetan.

Charakteristisch für die Endotheliome ist auch der verhältnismäßig gutartige Verlauf; gewöhnlich wachsen sie langsam, zeigen nur sehr geringe Fähigkeit zu metastasieren, dagegen ausgesprochene Neigung zu lokaler Recidivbildung (Borst); außerdem ist an ihnen das häufige Auftreten von schleimigen, hyalinen und amyloiden Degenerationen, sowie die Bildung von Glykogen und von zellulären Schichtungskugeln bemerkenswert. Obgleich letztere die größte Ähnlichkeit mit den Kankroidperlen haben, sind sie doch von diesen zu trennen, insofern in den Endotheliomperlen niemals eine Produktion von Hornsubstanz oder eine Verkalkung Platz greift. Die ganze Metamorphose, welche die Endothelzellen erfahren, besteht in einer einfachen Nekrose, welche unter besonderen Bedingungen stattfindet.

Krankheitsverlauf und Obduktion.

Bei dem 50jährigen Herrn R., der viele Reisen gemacht und vor 12 Jahren einen schweren Typhus durchgemacht hatte, traten zu Ende 1896 allerhand Beschwerden auf, die auf eine bösartige Magenaffektion bezogen wurden. Alsdann erschienen subkutan gelegene Knötchen über der linken Clavicula; ein kirschkerngroßes wurde zwecks der Diagnostik exstirpiert, die mikroskopische Untersuchung ergab, daß das Knötchen eine Lymphdrüse war mit Endotheliom, stützte aber in keiner Weise die Auffassung, daß die bekannte Metastase eines gewöhnlichen Magenkrebses vorliege. — Als der Kranke wenige Wochen später unter zunehmender Abmagerung und auffälligster Schwäche, Icterus und Ascites, gestorben war, fand Herr Prof. v. Recklinghausen bei der Autopsie folgendes:

1. Links, vorn am Hals unter der Haut zahlreiche weiße Knötchen, zum Teil auf und in den obersten Halsmuskeln (Cucullaris) meistens gebettet in einem stark fibrösen, etwas narbigen Gewebe, daneben und in der Tiefe auch veränderte, aber doch noch erkennbare Lymphdrüsen.

2. An den Bauchorganen vergrößerte (über kirschengroße), teils nur locker, teils fest mit der Umgebung verwachsene Lymphdrüsen; welche rein weiß oder etwas gelb gefärbt, auch fibrös verändert waren,

am stärksten verändert waren die Glandulae iliacae und die unteren lumbales, auf der rechten Seite ganz besonders fest verwachsen; in diesen sind auch cystische Hohlräume und alveolärer Bau nachzuweisen. Ferner erschienen die mesenterialen Lymphdrüsen, besonders die der Radix mesenterii, stark vergrößert, und bildeten mit den weniger geschwollenen oberen retroperitonealen Drüsen eine resistentere Masse; dagegen sind die Lymphdrüsen des Magens und die portalen anscheinend ganz normal.

3. Am Pylorus ein von der großen Curvatur auf die vordere Wand übergreifendes dreieckiges, flaches, altes Geschwür mit glatten, dünnen Rändern und wenig höckerigem Grunde, welcher meistens in der Submucosa gelegen und etwas zottig rauh ist; auch die Serosa darüber vollkommen frei von Knötchen. Im ganzen Darm nichts zu finden, als ein geheiltes Typhusgeschwür.

4. Beide Nebennieren erschienen vergrößert (die größere rechte mißt 3 : 2 : 1,5 cm), verhärtet und außen verwachsen, durchweg weiß oder gelblich, namentlich im Inneren, etwas fibrös, aber nicht käsig; nur an einigen Stellen richtige braun gefärbte Rindensubstanz erhalten). (Mikroskopisch entschieden Endothelialkrebs.)

5. An der Schleimhaut des rechten Nierenbeckens erhoben sich zahlreiche weiße Knötchen bis zu Linsengröße, stellenweise zu Graten und Wülsten zusammengeflossen; die Nierenkelche etwas dilatiert, die ganze Schleimhaut gegenüber der linken Seite etwas verdickt und succulent. Ureteren, obwohl der rechte etwas starr, frei von Knoten, ebenso die Harnblase: Prostata groß, hypertrophisch, mit nur kleinen Adenomen versehen. Gallenwege und Leber normal, nur die Wand des D. choledoch. kleinhöckerig verdickt.

7. Im rechten Musc. Psoas und Iliacus neben den Lymphdrüsensträngen gelegene weiße bis linsengroße Knötchen.

In seinem Vortrag über primären Lymphdrüsenkrebs (siehe Sitzungsbericht des med.-naturw. Vereins Straßburg, Wiener klinische Wochenschrift, 1897, No. 14) hat Herr Prof. v. Recklinghausen auch diesen Fall mit in Betracht gezogen.

Histologische Untersuchung.

In der Mehrzahl der geschwollenen Lymphdrüsen findet sich vorwiegend eine alveoläre Anordnung der Art, daß die Grundsubstanz aus fibrösen Bindegewebsbalken gebildet wird.

Gewöhnlich sind dieselben stark entwickelt; nur wo eine sich vergrößernde Alveole im Begriff steht, mit ihrem Nachbar zu verschmelzen, verschmälert sich allmählich die Scheidewand, bis sie verschwindet. Die Alveolarräume vergrößern sich auf diese Weise, bis schließlich die ganze Drüse in eine einzige cystische Höhle oder in wenige große Cysten umgewandelt worden

ist. Dieselben erscheinen, wie wir später betrachten werden, größtenteils mit Hyalinsubstanz angefüllt. In einzelnen Alveolarräumen ist die Innenfläche ganz ohne eine besondere Auskleidung; in anderen ist dagegen, wenn auch nur auf der einen Seite, ein deutlicher, aus kubischen oder platten Endothelialzellen gebildeter Belag nachzuweisen. Von dieser Seite her scheinen alsdann die neugebildeten Geschwulstzellen gegen die Mitte des Alveolarraumes, ja bis zur gegenüberstehenden Seite der Alveole vorgedrungen zu sein, da unter ihnen die pheripherisch gelagerten noch einen richtigen endothelialen Charakter, das Aussehen richtiger Endothelialzellen darbieten.

Sie sind nämlich groß, mit deutlich gezeichnetem Kontur und einem großen bläschenförmigen Kern versehen und befinden sich zuweilen in Mitose.

Gegen das Centrum des Alveolarraumes hin sind die Zellen in hyaliner Masse eingebettet; bei einem Teil der Zellen sind die Kerne geschwollen und stark gefärbt, andere zeigen eine deutliche Fragmentation oder nur noch einzelne stark gefärbte Punkte, während der übrige Teil des Kernes und der Zelle die diffuse und gleichmäßige Färbung der Hyalinsubstanz angenommen hat. Zwischen diesen neugebildeten Zellen findet man regellos verstreut richtige Riesenzellen, bald mit einem einzigen großen Kern, bald mit mehreren Kernen versehen. Auch von diesen Riesenzellen besitzen die an der Peripherie gelegenen schwach gefärbte und bläschenförmige Kerne, während die nach dem Centrum der Alveole hin gelegenen, wie die Endothelialzellen, deutliche Pyknose darbieten. An verschiedenen Stellen findet man in den Zellen entweder vereinzelte oder zahlreichere Vakuolen, die man ja auch als Ausdruck einer regressiven Metamorphose bezeichnen darf.

In derartigen Alveolen ist aber keine Spur von Blutkörperchen nachzuweisen, weder zwischen den Zellen, noch inmitten der Hyalinsubstanz.

Andere Alveolarräume werden von dünnen oder dicken Trabekeln durchkreuzt, die stets an derjenigen Seite der Wand entspringen, welche mit den Endothelialelementen bekleidet ist. (Fig. 1 A, Taf. VIII).

Andere Lymphdrüsen sind fast vollständig in fibröse Binde-

gewebszüge umgewandelt, in welchen man nur noch spärliche Reste der Follikelsubstanz nachweisen kann. Innerhalb dieser bindegewebigen Massen erscheinen scharf gezeichnete Kanäle, offenbar präformiert, indeß ohne jede Spur von Blut, daher wohl als Lymphbahnen anzusprechen. Sie enthalten Schichten meistens neugebildeter Zellen mit dem Habitus endothelialer Elemente, manchmal auch Riesenzellen.

Diese Zellen von kubischer, fast cylindrischer Form sind entweder kranzförmig aufgestellt, so daß ihre Längsachse auf der Alveolenwand senkrecht steht, oder sie erscheinen ganz unregelmäßig angeordnet.

Andere Lymphkanäle sind gefüllt mit Endothelialzellen, die noch das normale Aussehen behalten haben, wenig verändert, deutlich aber vermehrt sind, so daß sie die Höhle des Raumes vollständig ausfüllen können.

Noch andere Kanäle sind ganz leer oder enthalten nur einzelne normale Endothelialzellen: ihre Längsachse ist mit der Wand parallel gerichtet. (Fig. 2 B, Taf. VIII.)

An anderen Stellen überwiegt das Bindegewebe so sehr, daß die Kanäle auf kleine Spalten reduziert sind, und die Endothelialzellen zwar vermehrt, aber aneinander gepreßt erscheinen (Fig. 2 C, Taf. VIII).

Die gleiche Vermehrung des normal aussehenden Endothels, wenn auch mit unregelmäßiger Anordnung, findet man in den zu- und abführenden Gefäßen der Drüse. Schwarze Pigmentkörner kann man häufig durch die ganze Lymphdrüse hindurch verfolgen, indeß viel reichlicher in den leeren, als in den gefüllten Lymphräumen. (Fig. 2 B, Taf. VIII.)

In einzelnen Drüsen, welche sonst dieselbe Struktur darbieten wie die genannten, trifft man innerhalb der fibrösen Massen mit einem Kranz von Endothelialzellen ausgekleidete Räume, daneben solide Haufen solcher Zellen, die ihre Kerne verloren und sich zu Perlen vereinigt haben. (Fig. 2 D.)

Wie ich schon sagte, sind die Alveolarräume derjenigen Lymphdrüsen, in denen der neoplastische Prozeß am weitesten vorgerückt ist, vollständig zu einer einzigen oder zu mehrfachen Cysten umgewandelt; dieselben sind mit Hyalinsubstanz angefüllt, und in dieser einzelne neugebildete Zellen zu finden, welche

mehr oder weniger in regressiver Metamorphose begriffen erscheinen. Am stärksten sind die Glandulae lymphaticae retroperitoneales inferiores und die iliacae vergrößert und verändert.

Auch die Bindegewebsbalken können dort, wo mehrere Alveolen zu einer einzigen großen Alveole zusammengeflossen sind, noch in Resten erhalten sein. Alsdann beobachtet man bisweilen in einer solchen Alveole noch einzelne gut erhaltene, neugebildete Zellen, entweder ohne deutliche Anordnung, oder in Schichten, die bis zum Mittelpunkt der Alveole reichen können. Unter all diesen Zellen konnte ich niemals Mitosen beobachten.

So weit die geschilderten Strukturen ein Urteil erlauben, darf ich wohl behaupten, daß die von mir studierte Geschwulstbildung zu allererst als ein Endotheliom in den Lymphdrüsen entstanden ist, und zwar ausgegangen von dem Endothel, das die Lymphbahnen der Drüse auskleidet; das Endothel wird vermehrt und metaplastisch, der Raum mit neugebildeten Zellen ausgefüllt; gleichzeitig werden die Bindegewebswände des Raumes selbst dicker.

Auch im Hilus der Drüse und selbst in ihrer Umgebung, dem periglandulären Fettgewebe, sind die Lymphgefäße (bezw. ab- und zuführend) mit neugebildeten Zellen gefüllt, von gleichem Aussehen und in gleicher Anordnung, wie innerhalb der Lymphdrüsensubstanz; auch hier ist die gleiche Zunahme des Bindegewebes und selbst der glatten Muskelfasern, welche die Wandungen der Hohlräume so stark verdickt erscheinen läßt, vor sich gegangen. Stellenweise ist es mir gelungen, den Übergang einer normalen Endothelbekleidung der Lymphräume in Tumorelemente so weit zu verfolgen, daß ich den Ursprung dieser aus den Endothelien behaupten darf.

Die Fig. 3 A, Taf. VIII, bezeichnet ein inmitten von Follikulargewebe liegendes Lymphgefäß mit dem gewucherten, aber sonst noch nicht veränderten Endothel. Verfolge ich nun dieses Gefäß auf den nächsten Serienschnitten, so bemerke ich, wie in der Mitte des Gefäßlumens neugebildete Zellen erscheinen. Gleichzeitig vergrößert sich die Gefäßhöhle und die Wand wird dicker; weiterhin konstatiere ich eine stets zunehmende Vermehrung der neugebildeten Zellen, und damit eine fortschreitende Vergrößerung des Raumes; endlich verschmilzt dieser mit dem

Nachbarraume, und die Zwischenwand geht verloren. (Fig. 3 B, C, D, Taf. VIII.)

An anderen Stellen erscheinen die Endothelien der Lymphgefäße wohl vermehrt und ihre Wände verdickt, aber die neugebildeten Geschwulstzellen nach ihrer Herkunft nicht so eindeutig wie oben.

Die Figur 1 B stellt einen Lymphraum mit verdickten Wänden dar, dessen sehr große Höhle mit neugebildeten Zellen und Hyalinsubstanz ausgefüllt ist. Bei a bemerkt man eine Reihe von Zellen, welche die Oberfläche der Alveolarwand überziehen; sie behalten das Aussehen von normalen Endothelialzellen, sind aber in ihrer Zahl sehr vermehrt, wenn man sie auf Serienschnitten verfolgt; sie nehmen alsbald die Form und die Anordnung an, die man bei b sehen kann und vergrößern sich. Während ihr Kern ein bläschenförmiges Aussehen bekommt, ordnen sie sich in unregelmäßigen Schichten an. Einzelne Kerne erscheinen in Mitose, und Riesenzellen sind aufgetreten. Dasselbe Bild sieht man bei C.

Anderwärts, wo ich den Übergang des Normalendothels in die neugebildeten Zellen nicht verfolgen kann, bemerke ich eine besondere Anordnung der schon veränderten Endothelialzellen in Kolonnen, welche, radiär in das Innere des Raumes gerichtet, nebeneinander aufgestellt sind. Hiernach darf ich behaupten, daß sie wirklich aus dem normalen Endothel der Lymphräume — und zwar mittels Teilung — hervorgehen, und daß gleichzeitig eine Metaplasie Platz greift.

Alle diese geschilderten Vorgänge führen, wie mir scheint, mit Notwendigkeit zu dem Schlusse, daß die Lymphdrüsengeschwülste aus den die intraglandulären Lymphbahnen auskleidenden Endothelien hervorgegangen sind. Wenn ferner in manchen Alveolarräumen eine richtige Endothelschicht nicht mehr wahrgenommen werden konnte, so darf ich behaupten, daß hier die Endothelzellen eigentlich nicht verschwunden waren, sondern daß sie vielmehr die Gestalt und die Eigentümlichkeit der Geschwulstzellen vollständig angenommen hatten.

Merkwürdig und sehr interessant erscheint mir auch die bindegewebige Umwandlung verschiedener Lymphdrüsen. Diesbezüglich muß ich bemerken, daß ich diese Metamorphose an

allen Orten, d. i. in den Hals-, mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen angetroffen habe, und zwar mitten unter den eigentlichen endotheliomatösen Lymphdrüsen, gleichviel wieweit in ihnen die Bildung von alveolaren Strukturen gediehen war.

Darum darf ich auch wohl annehmen, daß beide Gewebsarten, die alveoläre, wie die bindegewebige, demselben Prozesse ihre Entstehung verdanken.

Was die Erörterung dieser Tatsache anbelangt, so sollte man annehmen (wohl die meisten Autoren der Gegenwart neigen zu dieser Annahme), daß aus Endothelzellen Bindegewebszellen werden können.

In der Tat zeigen ja in jenen Endotheliomen, die in ihrem Aussehen an die Fibrosarkome oder an Fibrome erinnern, die endothelialen Elemente glatte Übergänge in die Zellen des angrenzenden Bindegewebes, insofern sie sich zu spindligen, Fortsätze tragenden Zellen ausbilden, Interzellularsubstanz produzieren und an der Entwickelung des Stromas teilnehmen (Borst). Auch in meinem Fall scheint die Produktion von Bindegewebe über die Bildung von Endothelialzellen mit der Neigung zur epithelähnlichen Anordnung das Übergewicht erlangt zu haben.

Dieselbe Erklärung paßt für die Schichtungskugeln, umsomehr, da es eine bekannte Tatsache ist, daß sich gleiche Gebilde noch in Drüsen vorfinden, die in fibröses Bindegewebe mehr oder weniger vollständig umgewandelt sind.

Mir erscheinen die Schichtungskugeln als Haufen von Epithelialzellen (Fig. 2 Da, Taf. VIII), die später einer regressiven Metamorphose unterworfen werden, ihre Kerne verlieren und sich wegen einer eventuellen Raumbeschränkung in parallelen oder konzentrischen Zügen angeordnet darstellen.

Bemerkenswert sind auch die beschriebenen Metastasen in den Muskeln, die ich lieber als eine Verbreitung der Geschwulst per continuitatem und in retrograder Richtung bezeichnen möchte. Am deutlichsten sind diese Metastasen in einigen oberflächlichen Halsmuskeln zu verfolgen, und zwar treten sie hier auf im innigsten Anschluß an die Lymphdrüsen-Endotheliome.

Offenbar hat sich die fortschreitende Tumorbildung mittels einer Umkehr des Lymphstromes in den zuführenden Lymph-

gefäßen peripheriewärts zu den in den anstoßenden Muskeln gelegenen Lymphkapillaren ausgebreitet, sogar bis zu den in ihrem Quellengebiet gelegenen interfibrillären Saftspalten. (Fig. 6).

In keinem der zahlreichen inter- und intramuskulären Herde habe ich vorgerückte Stadien der Geschwulstbildung auffinden können. Daraus darf man folgern, daß sie sekundär aufgetreten war, nicht primär in den interfibrillären Spalten, daß die Geschwulst also den oben bezeichneten Weg eingeschlagen, sich in retrograder Richtung von den Lymphstämmen zu den Lymphkapillaren, in das Quellengebiet hinein ausgebreitet hat.

Von Interesse ist ferner auch der Einfluß der Tumorzellen auf die Muskelfasern: wenn die Tumorzellen in die interfibrillären Saftspalten eindringen und dort weiterwachsen, so komprimieren sie die anliegenden Muskelfasern, diese verlieren allmählich ihre Streifen und atrophieren, während sich die anliegenden mit den stets weiterwachsenden Tumorzellen gefüllten Saftspalten miteinander allmählich vereinigen und zusammenfließen. (Fig. 4, Taf. VIII.)

Weiterhin durchwachsen die Tumorzellen manchmal das Sarkolemm und zerstören nach und nach die Muskelfasersubstanz derart, daß die Reste ihres Myoplasmas einen sichelförmigen Saum um die Tumorzellen bilden. (Fig. 5, Taf. VIII.)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Prof. v. Recklinghausen für die Stellung der Aufgabe, für die Überweisung des Materials und für seine guten Ratschläge meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

Fig. 1. Schnitt aus einer Cervicallymphdrüse: teilweise erweiterte Lymphbahnen A, B, C meistens mit verdickter Wand.

- A. Lymphbahn von Bindegewebstrabekeln durchzogen, zwischen denen die neugebildeten Zellen liegen.
- B. Sehr erweiterte Lymphbahn:
  - a) eine Schicht normaler Endothelzellen mit beginnender Wucherung,
  - b) Veränderte Endothelialzellen in mehrfachen Schichten, nach dem Centrum des Raumes an Größe zunehmend, mit Riesenzellen und Mitosen,
  - c) Hyalinsubstanz.
- C. Außen normale Endothelschicht, nach innen die Zellen vergrößert und vermehrt.

Fig. 2. Quadranten mit den verschiedenartigen Metamorphosen.

Quadrant A. Cervicallymphdrüse:
- a) Reste von Follikelsubstanz,
- b) Präformierte Lymphbahnen, welche neugebildete Zellen enthalten.

Quadrant B. Mesenterialdrüse:
- a) leere,
- b) gewucherte Endothelzellen,
- c) schwarzes Pigment enthaltende Lymphbahnen.

Quadrant C. Cervicale Lymphdrüse:
- a) vollständige fibröse Umwandlung,
- b) enge Lymphbahnen, aber noch ein ganz kleines Lumen enthaltend und mit gewucherten kleinen Endothelzellen ausgekleidet.

Quadrant D. Retroperitonaeallymphdrüse:
- Lg) Kapilläre Lymphgefäße mit kranzförmig geordneten Endothelzellen und weitem Lumen,
- b) Schichtungskugeln.

Fig. 3. Mesenteriallymphdrüse:

4 aus derselben Serie ausgewählte Schnitte durch ein und dasselbe Lymphgefäß Lg.:
- A. inmitten des Follikulargewebes: die Endothelzellen vermehrt,
- B. C. die Wände verdickt, gewucherte und veränderte Endothelzellen,
- D. sehr erweiterter Teil, mit richtigen Tumorzellen angefüllt und mit der benachbarten Lymphbahn Lb in Kommunikation tretend.

Fig. 4—6. Aus den Tumoren der seitlichen Halsmuskeln: Cucullaris etc.:

Fig. 4. Muskelfasern im Längsschnitt getroffen:
- a) Interfibrilläre Saftspalten mit neugebildeten Zellen gefüllt, und ohne scharfe Begrenzung,
- b) komprimierte und atrophierte Muskelfasern, ihre Querstreifung geschwunden,
- c) normale Muskelfasern.

Fig. 5. Im Querschnitt getroffen:
- a) Lymphgefäß aLg oder Saftkanal vergrößert und mit Tumorzellen gefüllt,
- b) Zellenwucherung innerhalb des Sarkolemms, daneben Reste des Sarkoplasmas,
- c) ein innerhalb des interfascikulären Bindegewebes gelegenes Blutgefäß, von zwei mit Tumorzellen gefüllten Lymphkapillaren begleitet.

Fig. 6. Quer- und Längsschnitt:

a) Normale Muskelfasern im Querschnitt,
a') normale Muskelfasern im Längsschnitt,
b) atrophierende Muskelfasern, die Querstreifung geschwunden,
Lg) Lymphkapillaren mit Tumorzellen gefüllt,
Ar) 3 interfascikuläre kleine Arterien.

Alle Figuren sind gezeichnet bei einer 175 maligen Vergrößerung. (Koristka Obj. 5, Ocul. 3), nur die Fig. 6 bei einer 85 maligen Vergrößerung. (Koristka Obj. 3, Ocul. 2.)

XI.

Ein primärer, karzinomatoider Tumor (Mesothelioma) der Nebennieren mit sarkomatösen Metastasen.

(Aus dem John H. R. Molson Pathologischen Laboratorium, Mc Gill University, Montreal, Canada.)

Von

Paul Gerhardt Woolley,

B. S., M. D. Governors Fellow in Pathology, Mc Gill University.

(Hierzu Taf. IX und X.)

Der folgende Fall, der in mancher Hinsicht bemerkenswert erscheint, wurde am 3. September 1901 in das Royal Victoria Hospital in die Abteilung von Herrn Dr. Stewart aufgenommen. Herr Dr. Stewart gestattete mir in freundlicher Weise, den Fall zu veröffentlichen, und ich erlaube mir, ihm hierfür und für sein stetes Entgegenkommen meinen Dank auszusprechen.

Die Krankengeschichte ist die folgende:

A. F. J., Maschinist, 43 Jahre alt.

Familiengeschichte ohne Besonderheiten. Patient hatte ein ziemlich regelmäßiges Leben geführt und war ein starker, gesunder Mann. Er hatte im Alter von 27 Jahren Typhus, war nie geschlechtskrank.

Im Juni 1901 hatte er, während er bei der Arbeit war, einen merkwürdigen „Anfall“, in dem er bewußtlos wurde. Dieser Zustand dauerte etwa 20 Minuten; Patient hatte während dieser Zeit inspiratorische Dyspnoe.

Nach diesem Anfall blieb er schwach und konnte nur leichte Arbeit verrichten. Nach Verlauf eines Monats hatte er einen zweiten, ähnlichen Anfall. Etwa 2 Minuten vor dem Beginn hatte er ein Vorgefühl des kommenden Anfalls. Weitere Anfälle hatte er nicht. Zwei Wochen vor seiner Aufnahme ins Hospital begann er über Kopfschmerzen zu klagen, hauptsächlich über der linken Stirnbeingegend. Dieses dauerte bis zum 1. September und verschwand dann vollständig. Am 1. September und am folgenden Tage hatte er Erbrechen, nachdem er seine Arznei genommen, und zu dieser Zeit bemerkte er eine gewisse Undeutlichkeit im Sehen. Seit dem 30. August fühlte er sich schläfrig und geistig wenig rege. Eine besondere Schwäche war nicht aufgefallen, ebenso wenig Muskelzuckungen. Zur Zeit seiner Aufnahme in das Krankenhaus war er imstande, vom Wagen zum Krankensaal zu gehen.

Die Untersuchung ergab, daß die Knochen deutlich hervortraten, daß Patient ziemlich stuporös war, aber doch Fragen ziemlich gut beantwortete. Zuweilen ging er im Krankensaal umher; er war willig und folgsam, Lähmungserscheinungen waren nicht vorhanden. Im Schlaf blieb sein rechtes Auge teilweise offen.

Während seines Aufenthalts im Krankenhause blieb seine Temperatur subnormal mit Ausnahme des 3. Septembers, an dem dieselbe zu 100,2° F. anstieg. Drüsenanschwellung war nicht vorhanden; sein Puls war regelmäßig, zeigte jedoch nur geringe Spannung. Ein schwaches, systolisches Geräusch war über der Herzspitze hörbar; dasselbe war nicht bemerkbar in der Axilla. Der zweite Ton über der Pulmonalarterie war verstärkt. Appetit gering. Abdomen scheinbar normal. Muskulatur nur wenig entwickelt. Sinnesprüfungen konnten nicht vorgenommen werden in anbetracht des geistigen Zustandes des Patienten. Ptosis des linken oberen Augenlides war vorhanden, Reflexe waren normal. Der Harn zeigte eine Spur Eiweiß. Während seines Aufenthaltes im Krankensaal wurde er zuweilen unruhig, verließ sein Bett und begann herumzugehen. Gewöhnlich war er jedoch ruhig und schläfrig.

Am 7. September hatte er zum ersten Male Inkontinenz des Anus, am 9. September wurde zum ersten Male Neuritis am Augenhintergrund festgestellt. Am 13. September war Kernigs Symptom vorhanden; Lumbarpunktion hingegen war negativ. Am 18. September war Kernigs Symptom stärker ausgeprägt, Nackensteifigkeit war vorhanden, ebenso Inkontinenz des Urins und der Faeces, Conjunctivitis am rechten Auge war deutlich. Der Patient begann laut und unzusammenhängend zu sprechen. Am 21. September war Kernigs Symptom weniger deutlich, das Abdomen war eingezogen. Lähmung war nicht vorhanden; er starb am selben Tage.

Klinische Diagnose: Meningitis, Tumor cerebri.

Autopsie: Dieselbe wurde 13 Stunden nach dem Tode von Dr. Adami vorgenommen. Leiche eines langen, schmächtigen Mannes mittleren Alters, Leichenstarre vorhanden, leicht bläuliche Färbungen. Die linke Pupille

war unregelmäßig, es sah aus, als ob eine Operation stattgefunden hätte. Conjunctivitis des rechten Auges und eine unbedeutende Erosion der Cornea waren vorhanden. Brust lang, schmal. Abdomen etwas eingesunken. Ein kleines, gestieltes Papillom saß auf der inneren Seite des rechten Knies. Füße ausgestreckt, Zehen eingezogen. Auf der inneren Seite des unteren Drittels des Beines war ein kleiner, pigmentierter Bezirk, 3 : 4 cm im Umfang. Eine geringe Pigmentierung war auch vorhanden auf der inneren Seite des rechten Oberschenkels. An den schon normalerweise dunkleren Körperstellen war keine vermehrte Pigmentierung vorhanden.

Kopf: Das Schädeldach wurde ohne Schwierigkeit abgehoben, die Dura war nicht hyperämisch, etwas opak. Nach Entfernung der Dura sah man die rechte Seite des Gehirns prall hervortreten, die Gehirnwindungen waren hier ein wenig flach gedrückt.

Gehirn: Gewicht 1433 g. Keine Adhäsionen zwischen Dura und Pia mater. Oberflächliche Gefäße mäßig hyperämisch; das Organ symmetrisch. Untersuchung der Gehirnbasis zeigte granuläres Aussehen an dem vorderen und unteren Winkel des Schläfenlappens. Weitere Untersuchung zeigte einen kleinen, aufgebrochenen Bezirk, aus dem eine körnige Masse sich entleerte. Diese Stelle lag in der Mitte der 2. unteren Schläfenwindung auf der linken Seite. In dem körnigen Material wurden bei mikroskopischer Untersuchung mit Gram färbbare Diplokokken gefunden. Auf dem Durchschnitt zeigte das Gehirn an verschiedenen Stellen unregelmäßig verteilte, pigmentierte Stellen, deren Größe und Farbe wechselten. Die kleineren hatten ungefähr die Farbe der Gehirnrinde, aber sie sahen körniger aus, die größeren waren dunkelbraun gefärbt, wie wenn Hämorrhagien vor längerer Zeit hier stattgefunden hätten. Diese Bezirke waren nicht scharf umschrieben und wurden hauptsächlich in dem Marklager direkt unter der Rinde gefunden. Die kleineren Bezirke waren in ihrer Konsistenz fester wie die Gehirnsubstanz, die größeren waren bröcklig. Um den Circulus Willisii waren Zeichen von geringer chronischer Meningitis vorhanden.

Hals: Im Pharynx wurden ein paar zerstreute Ulcerationen, mit ein klein wenig Eiter auf der rechten Seite, gefunden. Larynx und Trachea normal; Schilddrüse normal, aber ziemlich klein.

Thorax: Linke Lunge: Gewicht 565 g. Einige wenige, feste Adhäsionen waren an der Spitze und längs der ersten Rippe auf der linken Seite vorhanden. Keine Flüssigkeit in der Pleuralhöhle. In der Spitze der Lunge war ein mit spitzen Kalkmassen durchsetztes, altes tuberkulöses Knötchen vorhanden. Im übrigen war die Lunge normal, und Tumormetastasen waren nicht vorhanden. Rechte Lunge: Gewicht 875 g. Ziemlich zahlreiche kleine, fibröse, alte Knötchen waren in der Spitze vorhanden. Auf der Außenseite, ungefähr in der Mitte des oberen Lappens, ragte eine feste, annähernd kugelige Masse ein wenig über die Oberfläche vor. Es war ziemlich schwierig, sie durchzuschneiden. Die Schnittfläche zeigte deutlich karzinomatöse Struktur. Die Größe dieses Knotens war 3:4:4 cm.

Die Schnittfläche war durchsetzt von blaßbraunen Stellen, die an alte Hämorrhagien erinnerten. Eine ähnliche kleinere Masse wurde in dem unteren Lappen nahe dem Hilus, und 2 miliare, ähnlich aussehende Knötchen wurden in dem Innern desselben Lappens gefunden.

Herz: Gewicht 250 g. Herz ziemlich klein. Alle Klappen mit Ausnahme der Mitralklappen zeigten geringe warzenförmige Auflagerungen an der Schließungslinie.

Abdomen: Einige wenige durchsichtige Lymphcysten nahe dem Kopf des Pankreas konnten leicht aus dem Mesenterium ausgeschält werden.

Magen: normal; Darm: normal.

Leber: Gewicht 1352 g. Ein kleines Angiom war auf der Oberfläche des rechten Lappens der Mitte der vorderen lateralen Fläche vorhanden. Das ganze Organ war ein wenig hyperämisch.

Milz: normal. Pankreas: klein, aber allem Anschein nach normal.

Nebennieren: Die linke Nebenniere war groß, blaß, von einigen weißlichen Knötchen durchsetzt, das größte Knötchen mit einem Durchmesser von 11 mm. Ein zweites Knötchen ungefähr von derselben Größe war vorhanden, ein drittes, 8 mm im Durchmesser. Die rechte Nebenniere war größer und enthielt eine große centrale, karzinomatöse Masse. 2 oder 3 Lymphdrüsen in der Umgebung, auf der inneren Seite der Nebenniere, waren deutlich vergrößert, fest und weißlich. Auf der linken Seite befand sich vor der Niere eine teils hämorrhagische, teilweise vom Tumorgewebe durchsetzte feste, runde Lymphdrüse.

Nieren: normal.

Blase: normal, mit Ausnahme von 2 kleinen, gestielten Polypen.

Anatomische Diagnose: Chronische Basalmeningitis, subchronische Endocarditis verrucosa der Klappen; ulcerative Pharyngitis; Ulcus der Cornea. Primäres Karzinom der Nebennieren mit Metastasen in der rechten Lunge, Gehirn, peritonäalen Lymphdrüsen; Polypen der Blase. Alte Tuberkulose der beiden Lungenspitzen.

Mikroskopische Untersuchung: Die Gewebe wurden fixiert in Orths und Zenkers Mischungen, mit Ausnahme des Gehirns, welches in Formalin konserviert wurde; kleine Stückchen dieser Gewebe wurden in der gewöhnlichen Weise allmählich entwässert und in Celloidin und Paraffin eingebettet. Die Paraffinschnitte waren 3—6 μ, die Celloidinschnitte 5—10 μ dick. Sie wurden gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin, Thionin, Saffranin, Gentianaviolett und Eosin, Mallorys Bindegewebsfärbung. Lungenschnitte wurden auch mit Gram gefärbt. Sie wurden in Xylol oder Kreosot aufgehellt und in Kanadabalsam eingeschlossen. Präparate, welche das Reticulum zeigen, wurden nach Malls Methode hergestellt und mit Nigro-

sin gefärbt. Die Schnitte der Niere, des Pankreas und der linken Lunge waren normal. Das Herz zeigt keine Zeichen einer Neubildung.

Nebenniere: Schnitte durch die ganze Drüse zeigten mit schwacher Vergrößerung einige stark gefärbte Knötchen, scheinbar scharf abgegrenzt von der normalen Drüsensubstanz. Eines dieser Knötchen lag dem Anschein nach in der Zona fasciculata, wurde nach außen von der normalen Medulla und seitlich von der normalen Zona fascicularis begrenzt. Letztere setzte sich direkt in die normale Zona glomerulosa fort. Dünnere Schnitte desselben Knötchens bei stärkerer Vergrößerung zeigten deutlich, daß die Abgrenzung nicht so scharf war, wie es bei der ersten Untersuchung den Anschein hatte (Fig. 9, Taf. X). Der centrale Teil des Knötchens bestand aus reinem Tumorgewebe, während seine Peripherie ein Gemisch von Tumor und normalem Drüsengewebe war. Genauere Untersuchung machte es klar, daß der Übergang von normalem Drüsengewebe zu Tumorgewebe nicht unvermittelt war, sondern in gewissen Zellreihen, in denen die meisten Zellen normal waren, waren einzelne Zellen gelegen, die sich dem Typus der Tumorzellen näherten (Fig. 1, Taf. IX). Die Drüsenzellen waren wie gewöhnlich ziemlich große Zellen mit völlig runden Kernen; letztere waren verhältnismäßig blaß gefärbt, das Protoplasma war entweder grobkörnig oder fein retikulär und färbte sich rötlich mit Eosin. Wenn diese Zellen den Typus der Tumorzellen annahmen, wurden die Kerne größer und oval oder unregelmäßig geformt, mit einem dunkel gefärbten Netzwerk von Chromatin. Gleichzeitig färbte sich der Zellkörper leicht bläulich mit Hämatoxylin und seine Masse wurde relativ kleiner.

So wurde allmählich ein Zelltypus hervorgebracht, der sehr verschieden war von dem der normalen Drüsenzelle; es konnten jedoch alle Übergänge zwischen diesen zwei Typen in einem einzigen Gesichtsfeld des Mikroskops erkannt werden.

An einer Stelle hatte die Neubildung die Zona glomerulosa ergriffen, nämlich dort, wo die letztere die Tumormasse umgab. Dies beruhte offenbar nicht auf einfacher kontinuierlicher Ausbreitung des Tumors; es konnte nämlich ein Bezirk normalen Gewebes zwischen der Hauptmasse des Tumors und diesem mikroskopischen Knötchen nachgewiesen werden. Das mikro-

skopische Bild war in diesem Teil sehr interessant (Fig. 2, Taf. IX). Das ganze Gebiet bestand nämlich aus kleinen Inseln von Zellen, die dem Typus normaler Drüsenzellen näher kamen, als dem Typus der Tumorzellen. Dazwischen lagen Inseln der gewöhnlichen Tumorzellen, und zwischen den mehr normalen Zellen konnten gelegentlich Übergangsformen gesehen werden.

Diese Bilder, sowie die Tatsache, daß die ursprünglichen Tumoren beide Nebennieren ergriffen, deuten, wie es mir scheint, entschieden darauf hin, daß die Neubildung nicht in einer Zelle oder in einer Gruppe von Zellen, die durch ihr Wachstum den Tumor produzierten, ihren Ursprung nahm, sondern daß dies in den Drüsenzellen geschah, die unter dem Einfluß einer biologischen Änderung ihre physiologischen oder erworbenen Charaktere verloren und lediglich ihre embryonalen und formativen Charaktere beibehielten.

Die Tatsache ferner des allmählichen Übergangs von normalen Zellen zu anormalen Tumorzellen vervollständigt den Beweis für diesen Verlauf[1]). Zellen sind nicht durch Bindegewebe von ihren normalen Beziehungen abgeschnitten worden; denn das Stroma des Tumors gleicht völlig dem der normalen Drüse und entspricht ganz Flints Darstellung des Retikulums. Überall kann längs dem Rande des Tumors in der Nebenniere dieser allmähliche Übergang gesehen werden; an keiner Stelle findet sich ein Beweis für Abschnürung von Zellen.

Einige Verschiedenheiten zwischen den centralen und peripherischen Tumorzellen waren vorhanden. In dem Centrum des Tumors wurden die Zellen mehr länglich und mit den Zellen auch ihr Kern. Ihr Verhalten zu den Farben war dasselbe.

[1]) Es ist von Interesse, daß Jores in der Beschreibung des einzigen, beinahe mit dem meinigen identischen Falles, den ich in der Literatur finde, eine ähnliche Bemerkung macht. Er sagt nämlich: „Die Stellen, aus denen sich nachweisen läßt, daß die Geschwulstzellen aus den Parenchymzellen der Nebenniere direkt hervorgehen, sind es, die dem vorstehenden Fall ein besonderes Interesse verleihen. In manchen Stellen setzten sich die Maschen der Zona fasciculata in das Stroma des Tumors direkt fort. Die Parenchymzellen der Nebennieren wandelten sich in Geschwulstzellen um. Man sah in einer Alveole noch erhaltene Nebennierenzellen und rundliche Geschwulstzellen nebeneinander liegen.“ Deutsche med. Wochenschrift. 1894.)

Daneben fanden sich hier andere Zellen mit einem fein granulierten Protoplasma, das sich mit Thionin leicht violett färbte. Es war nicht die ausgesprochene metachromatische Färbung der Mastzellen, aber es kam derselben nahe. Solche Zellen fanden sich zwischen den Reihen der Tumorzellen. Die Anordnung der Tumorzellen hatte große Ähnlichkeit mit der der normalen Zona fasciculata der Nebenniere. In der Peripherie des Tumors traf dies am meisten zu, weniger im Centrum. Zwischen den Zellreihen fanden sich zerstreut kleine Rundzellen, gelegentlich mit einigen polymorphkernigen Leukocyten. Rote Blutkörperchen waren in den Blutgefäßen vorhanden. Alveoläre, mit den Gefäßen in Zusammenhang stehende Anordnung war nicht zu sehen, ebenso wenig Gefäßneubildung; auch deutete nichts darauf hin, daß das Bindegewebe primär ergriffen war. Mitosen waren häufig, sowohl regelmäßige wie unregelmäßige; vielkernige Zellen waren häufig.

Der größere Teil des Stützgewebes war um die Reihen des Tumors angeordnet; in dem Falle, daß eine einzelne Zelle oder eine kleine Gruppe von Zellen von Bindegewebe umgeben war, wurde dies wahrscheinlich dadurch hervorgebracht, daß eine Zellreihe in transversaler Richtung durchschnitten war. Die genauere Untersuchung des Reticulums zeigt das klar. Es zeigt sich (Fig. 5, Taf. IX) beim Vergleich der Größe der Lücken in dem Reticulum mit der Größe der darin liegenden Zellen, daß diese Lücken alle größer sind, als die größten Zellen. Daraus müssen wir den Schluß ziehen, daß ein intercelluläres Netzwerk hier ebenso fehlt, wie in einem echten Karzinom. Dieser Schluß wurde bestätigt durch eine sorgfältige Färbung mit Mallorys Methode.

Lunge: Der Befund in der Lunge klärte die Art der Metastasenbildung auf. Hier fanden sich sowohl frische, wie ältere Neubildungen, und das Wachstum derselben konnte leicht verfolgt werden. Daß die Verschleppung durch die Venen stattgefunden hatte, ist wahrscheinlich gemacht durch die Geschichte anderer Fälle von malignen Tumoren der Nebennieren (Fälle von Leva[22], Peacock und Bristowe[24], Thompson[36], Dickinson[38], Affleck und Leith[43], Eberth[47], Fox[48], Rosenstein[59] und Rolleston u. Marks[35]) und auch durch die Verteilung der Meta-

stasen. Der Beweis hierfür wurde vollständig dadurch, daß Tumorzellen frei in den Blutgefäßen liegend gefunden wurden. Die Knötchen in der Lunge sind anscheinend nicht so scharf abgegrenzt, wie in den Nebennieren, und bei genauerer Untersuchung zeigt es sich, daß dies dadurch verursacht wird, daß das Wachstum den Blutgefäßen folgt.

Zwei Wege sind möglich, auf denen sich die Neubildung in so enger Beziehung zu den Blutgefäßen entwickeln konnte. Die Tatsache, daß Tumorzellen frei in dem Blute gefunden wurden, könnte darauf hinweisen, daß beide Arten dabei eine Rolle spielten. Die eine Art würde das Resultat einer durch Tumorzellen hergestellten Thrombose sein, die andere wäre das Resultat einer Ruptur eines Teiles des Tumors in ein Blutgefäß mit folgender Transplantation von Tumorzellen in die Wand der Blutgefäße ohne sichtbare Thrombose. Die Untersuchung von Teilen von Tumorknötchen zeigte, daß beide Vorgänge stattfanden.

In einem Schnitt eines Lungenknötchens fand ich eine längs geschnittene Vene, in deren Lumen eine Zellmasse hineinragte (Fig. 11, Taf. X). Die Untersuchung zeigte weiter, daß hier ein Tumorknötchen vorlag, welches auf der Außenseite der Gefäßwand sich entwickelt hatte, dann, alle Schichten durchbrechend, subendothelial sich in der Gefäßwand ausgebreitet hatte. An einer Stelle war das Endothel durchbrochen und ein paar Zellen konnten frei im Blute gesehen werden.

In einem anderen Schnitt (Fig. 8, Taf. X) war an der Bifurkation eines Gefäßes dieses durch einen Haufen Tumorzellen verschlossen. Dieser Zellhaufen war nach dem Gefäßlumen zu mit einer Endothellage bedeckt. Von diesem Punkte aus wuchs die Masse subendothelial weiter. Natürlich ist die Tatsache, daß ein Haufen von Tumorzellen von einem anscheinend normalen, unversehrten Endothel bedeckt ist, kein Beweis dafür, daß das Wachstum primär von Endothel bedeckt vor sich ging. Nach einer Transplantation von Tumorzellen auf endothelbekleidete Flächen kann das Endothel wachsen und die sich bildende Tumormasse vollständig umkleiden, und so kann der Anschein erweckt werden, als ob das Wachstum subendothelial stattgefunden hätte. Dies ist nachgewiesen in dem interessanten Fall von Martin[69], in dem Transplantation auf das Peritonaeum

stattfand und in dem die Peritonaealtumoren von einer intakten Lage von Mesothelium bedeckt waren. Der Martinsche Fall zeigt auch dasselbe subendotheliale Wachstum in den Gefäßen, welches in meinem Falle vorliegt.

Daß dieses Bild nicht durch eine schräge Schnittführung verursacht war, war in dem Schnitt deutlich nachweisbar. Das subendotheliale oder peritheliale Wachstum kann in Figg. 3 u. 4, Taf. IX, gesehen werden.

Das Aussehen der Zellen in den Metastasen in den Lungen variierte beträchtlich, je nach dem Alter der Knötchen. In den jüngeren Knötchen waren die Zellen polyedrisch, mit den gewöhnlichen großen, dunklen Kernen und einer nur kleinen Masse Cytoplasma. Mit dem Älterwerden der Knötchen wechselte der Typus zu einer mehr länglichen Form, die sich an einzelnen Stellen zu wirklichen Spindelzellen entwickelten.

Auch hier war kein Zeichen dafür vorhanden, daß das Bindegewebe oder die Muskelschicht oder das Endothel der Gefäße an dem Wachstum teilnahmen. Alles, was man inbezug auf das Endothel sagen kann, ist, daß es die Tumormasse in den Blutgefäßen begrenzte. In einigen Blutgefäßen der Lunge waren einige Mikroorganismen in der Form von Diplokokken vorhanden. Sie waren sichtbar in Thioninpräparaten, waren aber nicht sichtbar in nach Gram gefärbten Schnitten.

Endlich war hier, ebenso wie in der Nebenniere, eine beträchtliche Zahl von kleinen Rundzellen in der Tumormasse zerstreut; in der Umgebung der Tumormasse war bis zu einem gewissen Grade Verdichtung der Lunge vorhanden mit einer Menge von polymorphkernigen Leukocyten.

Lymphdrüse: Schnitte der Lymphdrüse in der Nähe der Nebenniere zeigten eine fast vollständige Verdrängung der normalen Drüse durch anomale Zellen von stumpfer Spindelform. Eine bestimmte Anordnung dieser Zellen war nicht vorhanden.

Gehirn: Schnitte durch sehr kleine Knötchen zeigten ein deutlich ausgeprägtes endotheliales Wachstum (Fig. 10, Taf. X). Die Anordnung folgte hier meist dem Verlauf der Blutgefäße, und mit Ausnahme der kleinsten Gefäße konnte hier überall ein unversehrtes Endothel deutlich gesehen werden. Eine Gefäßneubildung war nicht sichtbar. In den größeren Knoten waren viele

Hämorrhagien vorhanden, aber der Typus des Tumors war derselbe, nur daß, besonders an der Peripherie der Neubildungen, die Gefäße nicht sichtbar waren. In einigen Fällen war es klar, daß die Gefäße durch Tumorzellthromben verschlossen waren. Eine andere Art des Gefäßverschlusses konnte in dem Gehirn beobachtet werden. An einer Stelle konnte in Serienschnitten eine papilläre Neubildung in das Gefäßlumen hinein festgestellt werden.

Diese Neubildung bestand aus Tumorzellen von länglich polygonaler Form oder stumpfer Spindelform, und sie besaß ein sehr feines Netzwerk von Fasergewebe. Die Oberfläche derselben war mit normalem Endothel bekleidet (Fig. 7, Taf. X).

Die Zellen in dem Gehirntumor unterscheiden sich noch deutlicher von den Zellen des ursprünglichen Tumors, als diejenigen der Lungenmetastasen. Hier lag in einem großen Teil des Tumors der Typus eines kleinzelligen Rundzellensarkoms vor; die Zellen hatten große, dunkle Kerne mit sehr wenig Protoplasma, mit anderen Worten, Zellen des proliferierenden Typus lagen vor. Einige Spindelzellen waren vorhanden und zwar um die Gefäße in den älteren Knoten. Mitosen waren sehr zahlreich.

Um die relative Größe und das Aussehen charakteristischer Zellen der normalen Nebenniere, des primären Tumors und der Metastasen in Lunge und Gehirn anzudeuten, habe ich mit Sorgfalt typische Zellen der entsprechenden Bezirke ausgewählt und dieselben mit der Camera lucida bei derselben Vergrößerung gezeichnet (Fig. 6, Taf. IX). Die auffällige Verschiedenheit in der Größe der Zellen ist leicht sichtbar.

Wir haben also hier einen Tumor vor uns, der in der primären Neubildung adenomatösen und epithelialen Charakter zeigte, in den Metastasen hingegen eine Art alveoläres Rundzellensarkom darstellte mit einer gewissen Neigung, Spindelzellencharakter anzunehmen, und mit einer subendothelialen Lage dieser Metastasen.

Solche Divergenz zwischen dem Primärtumor und den Metastasen ist bemerkenswert. Natürlich sind Fälle beschrieben worden, in denen zwei Typen von Primärtumor vorhanden waren (15). Ein solcher Fall liegt jedoch hier nicht vor, wie ich mich durch eine sehr sorgfältige Untersuchung vieler Schnitte überzeugen konnte.

Die Metastase in der Lymphdrüse an der Seite der Nebenniere hat einen rein sarkomatösen Typus, ganz verschieden von dem Aussehen des Primärtumors. Außerdem wirft das Studium der Entwicklung der Nebenniere ein bedeutsames Licht auf diesen Gegenstand und erklärt, wie mir scheint, die scheinbare Anomalie. Es hat lange keine Übereinstimmung unter den Embryologen geherrscht inbezug auf den Ursprung der Nebennieren; aber jetzt scheint die Streitfrage entschieden zu sein. Flint[3] gibt eine zusammenfassende Übersicht über diesen Gegenstand bis zum Jahre 1900. Seither erschien ein sehr wertvoller Beitrag von Aichel[70]. Dieser untersucht die Nebenniere vom Standpunkt der vergleichenden Embryologie, und er folgt der Entwicklung der Nebenniere von den niederen Wirbeltieren aufwärts zum Menschen.

Früher nahm man an, daß die Nebenniere sich aus einem mesoblastischen Anteil zusammensetzt, entsprechend der Rinde der entwickelten Drüse, und aus einem epiblastischen Anteil, entsprechend der Medulla. Diese Ansicht war bis vor kurzem die herrschende, und sie war begründet durch die Arbeiten von Balfour, Mitsukuri und Inaba. Janosik und Gottschau nahmen im Gegensatz hierzu an, daß die Rinde mesoblastisch sei und daß die Medulla wiederum von der Rinde abstamme. Den Ansichten dieses Autoren folgte auch Minot.

Flint macht einige interessante Beobachtungen, die Modifikationen der früheren Beobachtungen von Minot, Janosik und Gottschau darstellen. Er sagt: „Die Rinde der Medulla[1]) (Drüse) ist zuerst angelegt, und dann tritt die Medulla auf in der Form von kleinen Zellgruppen unterhalb der Kapsel; diese beginnen dann in die Rinde einzuwachsen. Sie beginnen diese Wanderung in Embryonen (des Schweines) von 6—8 cm Länge und gelangen zur centralen Vena, wenn der Embryo ungefähr 12—15 cm lang ist. Wenn dieser Punkt erreicht ist, wird die Struktur der Rinde und Medulla allmählich komplizierter, bis die Drüse ihre definitive Form angenommen hat.

[1]) Der Gebrauch des Ausdrucks „Medulla“ in diesem Zusammenhang ist offenbar unbeabsichtigt, wahrscheinlich auf einem Versehen beruhend. Aus dem Zusammenhang ergibt sich, daß Flint die „Rinde der Drüse“ meint.

Da, wie Flint annimmt, auch Inseln von medullären Zellen in der Rinde bleiben mögen, so ist es klar, daß die Möglichkeit vorliegt, daß Tumoren der Rinde medullären Ursprungs sind. (Daß dem jedoch nicht in unserem Falle so ist, darüber kann kein Zweifel bestehen, denn alle Veränderungen können ohne Schwierigkeit auf echte Rindensubstanz zurückgeführt werden.)

Der einzige Unterschied zwischen dieser Ansicht von dem Ursprung der Medulla der Nebenniere und derjenigen von Minot, Janosik und Gottschau ist der, daß die letzteren der Ansicht sind, daß die Medulla von inneren Lagen der Rinde abstammt.

Aichel[70] behandelt das Problem von dem Ursprung der Nebenniere sehr eingehend. Er untersuchte die Frage von dem Standpunkt der vergleichenden Embryologie mit dem Resultat, daß er unter sich völlig übereinstimmende Beobachtungen machen konnte von den niedersten bis zu den höchsten Wirbeltieren. Er ist der Ansicht, daß die Zwischennierenkörper der niederen Wirbeltiere den Nebennieren der höheren Wirbeltiere entsprechen, daß beide vom Urnierentrichter[1]) abstammen, und daß der Urnierentrichter in der Terminologie Minots mesothelialen Ursprungs ist. Die „Marchandsche Nebenniere", die überzähligen Nebennieren, die in dem weiblichen Geschlechte in dem Ligamentum latum und beim Manne nahe der Prostata und dem Samenstrang gefunden werden, stammen von den Segmentalkanälen des Wolffschen Körpers ab und entsprechen daher den Nebennieren der niederen Wirbeltiere.

Das übrige Nebennierengewebe, wie es in dem rechten Leberlappen, in der Niere und in der Nebenniere selbst gefunden werden kann, könnte wohl echtes Nebennierengewebe sein, das von dem Rest der Anlage getrennt worden war. Er behauptet zuversichtlich, daß Rinde und Medulla beide von den Zellen des Wolffschen Körpers ihren Ursprung nehmen, und seine Darstellung stimmt gut überein mit derjenigen von Flint.

Es kommt darauf an, daß wir die ältere Theorie von Balfour, Mitsukuri und Inaba ablehnen müssen, und daß wir den mesothelialen Ursprung der Nebenniere für gesichert halten können.

[1]) Aichels Abbildungen zeigen deutlich, welches Gebilde er mit dem Ausdruck „Urnierentrichter" im Auge hat.

Wenn ich den Ausdruck „mesothelial" gebrauche, so will ich damit ausdrücken, daß die ausgebildete Drüse von dem Teil des Mesoblast abstammt, welcher später die Körperhöhlen begrenzt, nämlich Pleura, Perikard und Peritonaeum, und die Höhlen, die wiederum vom Peritonaeum gebildet werden. Ein Rückblick auf die Haupttatsachen der Entwicklungsgeschichte der Keimblätter mag zu einem besseren Verständnis der vorliegenden Tatsachen dienen.

Von dem Einzellenstadium entwickelt sich nach stattgehabter Befruchtung das Ei zu dem Vielzellenstadium. Zuerst bilden diese Zellen eine einzige Lage, die später zwei Lagen aus sich hervorgehen läßt, das Ektoderm und das Entoderm. Noch später treten zwischen dem Entoderm und dem Ektoderm gewisse Zellen auf, welche die primären Mesodermelemente darstellen. Diese letzteren werden allmählich in zwei Gruppen differenziert: einen Teil, in der direkten Umgebung der Medullarrinne, nämlich die Mesenchymanlage, bleibt also eine Zellmasse, aus der später das Bindegewebe sich entwickelt, vielleicht auch Blut, Blutgefäße und Milz; die Zellmassen, weiter weg von der Medullarlinie, werden in verschiedene Lagen getrennt. Die oberflächlichen Zellen der Splanchnopleura und der Somatopleura, welche die ursprüngliche Körperhöhle begrenzen, bilden später die serösen Membranen, den Urogenitaltrakt (mit Ausnahme der Blase) und die quergestreifte Muskulatur. Daraus geht hervor, daß bei gemeinsamem Ursprung der mesotheliale Teil höher differenziert wird, als das Mesemchym, und daß es in gewisser Hinsicht einen sogenannten „epithelialen" Charakter annimmt, das heißt die Zellen werden mehr oder weniger unabhängig von direkter Blutzufuhr, sie sind Deckzellen, sie haben keinen echten Stützapparat, sondern sie sind durch eine einfache, undifferenzierte Cementsubstanz verbunden.

Es ist auch klar, daß, wenn die Gesetze der Spezifizität der Keimblätter Giltigkeit hatten, es leichter sein wird, für das Mesenchymgewebe wieder den ursprünglichen Mesodermzellencharakter anzunehmen, als für das Mesothelgewebe, daß aber auch dieses ungeachtet seines erworbenen epithelialen Charakters zuletzt wieder mesodermalen Charakter annehmen kann.

Ausgehend von den beiden folgenden Voraussetzungen,

erstens, daß die Charaktere von Tumorzellen nicht neuerworbene Eigenschaften darstellen, sondern im Gegenteil einen Rückschlag bedeuten, und zweitens, daß die zuletzt erworbenen Eigenschaften zuerst wieder verloren werden (wie Virchow andeutete), und daß die zuerst erworbenen Eigenschaften bis zuletzt festgehalten werden, können wir behaupten, daß, obwohl alle Gewebe von einer einzigen Zelle abstammen, deren Abkömmlinge mehr und mehr differenziert wurden, dennoch nicht alle Gewebe mit derselben Leichtigkeit wieder den Charakter vollständig undifferenzierter Zellen annehmen, und daß epiblastische oder hypoblastische Gebilde ihren Charakter als begrenzende Membranen mit größerer Zähigkeit beibehalten, als solche mesoblastischen Ursprungs, die erst später begrenzende Membranen bildeten, nachdem sie sich vorher in das ursprüngliche Mesoderm differenziert hatten. Wir können es so ausdrücken, daß mesotheliale Gewebe, wenn sie sich regressiv und in Verbindung damit proliferativ verändern, leichter ihre epithelialen Eigenschaften verlieren, als epiblastische oder hypoplastische Gewebe, und daß sie früher und leichter wieder den primitiven Morulatypus annehmen. Aus demselben Grunde können wir annehmen, daß Mesenchymzellen zu dem primitiven Typus eher zurückkehren, als mesotheliale. Es ist daher verständlich, daß Tumoren mesothelialen Ursprungs sowohl ihre epitheloiden Eigenschaften beibehalten, als auch den Charakter von echten Sarkomen annehmen können.

Jores drückt einen ähnlichen Gedanken aus, wenn er sagt: „Ferner kann man nicht genug betonen, daß Sarkome der Nebennieren häufig einen den Karzinomen überaus ähnlichen Bau zeigen." (Jores loc. cit.)

Aus diesen Verhältnissen lassen sich die Variationen in den Tumoren des Hodens, des Ovariums, der Niere und der Nebenniere, alles Organe mesothelialer Abstammung, am sichersten erklären.

Der morphologische Charakter dieser Tumoren macht es klar, daß die übliche Bezeichnungsweise für diese Tumoren, wie auch ihre Klassifikation, wesentlich modifiziert werden müssen.

Es ist klar, daß vom embryologischen Standpunkte aus ein Karzinom des Urogenitaltractus mit Ausnahme der Blase unmöglich ist, falls wir unter Karzinom nur atypische Tumoren epi-

blastischen oder hypoblastischen Ursprungs verstehen; daß also alle bösartigen mesothelialen Tumoren Sarkome sein müssen, falls wir atypische Tumoren mesoblastischer Gewebe Sarkom nennen. Diese Bezeichnungsweise hat solche Schwierigkeiten im Gefolge, daß es zum mindesten in bezug auf die mesodermalen Tumoren empfehlenswert ist, die üblichen Bezeichnungen Sarkom und Karzinom, die nur verwirrend wirken, gleichgiltig in welchem Sinne diese Ausdrücke verwendet werden, aufzugeben. Ein gutes Beispiel dieser verwirrenden Nomenklatur bietet der hier beschriebene Tumor. Falls wir ihn als ein Karzinom bezeichnen, müssen wir dies vom rein morphologischen Standpunkt aus tun. Und wie sollen wir dann die Metastasen nennen? Von demselben Standpunkt aus müssen wir sie als Sarkome bezeichnen. Falls wir den Tumor ein Sarkom nennen, geschieht das auf rein embryologischer Grundlage, und seine Struktur ist sicherlich nicht die eines Sarkoms, obwohl logischerweise er ein Sarkom ist, Verwirrung wird in diesem Falle auch verursacht durch den Mangel an Übereinstimmung zwischen der alten Nomenklatur und dem morphologischen Charakter der Gewebe. Grawitz, Horn und Sudeck nennen Tumoren der Nebennierenreste Karzinom oder Sarkom, eine Bezeichnungsweise, die augenscheinlich von dem Aussehen abhängt. Eigentlich können in einem gewissen Sinne bösartige Tumoren der Nebenniere nur Sarkome sein. Rolleston und Marks[35] drücken das sehr gut aus: „Unser Eindruck ist, daß bösartige Tumoren der Nebenniere eine eigene Klasse für sich bilden. Sie können in ihrer Struktur sich dem Bau eines Karzinoms oder eines Sarkoms nähern, und zuweilen mag derselbe Tumor in verschiedenen Teilen beiden gleichen.

Da die Nebennieren embryologisch als mesoblastisch zu betrachten sind, und vom morphologischen Standpunkt als epithelial, so ist es wohl natürlich, daß es nicht immer leicht ist, die in ihnen entstehenden Tumoren der mesoblastischen (sarkomatösen) oder epithelialen (karzinomatösen) Gruppe von Tumoren zuzuweisen. Es ist daher denkbar, daß viele, wenn auch nicht notwendigerweise alle Sarkome, die in der Nebenniere entstehen, ganz wie Karzinome, durch die Proliferation der secernierenden Zellen dieses Organs entstanden sind."

Es scheint daher empfehlenswert, diesen Tumor als ein „Mesotheliom" zu bezeichnen, im Anschlus an den Vorgang von Buxton und an die zeitgemäße Aufforderung von Minot, seröse Membranen und ihre Abkömmlinge Mesothel zu nennen, und in Anlehnung an Adamis Vorschläge in seiner Arbeit über Klassifikation.[1]) Die Anwendung dieser Beobachtungen auf Tumoren der Nebenniere wirft ein bezeichnendes Licht auf pathologische Vorgänge und die Beziehungen zwischen Embryologie und Pathologie werden noch enger, als es Minot wünschte.

Wenn die sich entwickelnden Zellen allmählich ihren embryonalen Charakter verlieren und differenzierter werden, so wird die Sphäre ihrer Tätigkeit allmählich eingeengt, bis in dem Endstadium ihrer Entwickelung nur mehr eine dauernde Eigenschaft erhalten bleibt, und die Minimumleistung einer ausgebildeten Zelle besteht in der Ausübung ihrer physiologischen Funktion. Das Neuron ist der Typus dieses höchsten Grades der Entwicklung. Wenn seine Funktion aufhört, stirbt es; es kann sich nicht vermehren. Andere, weniger hoch differenzierte Zellen haben einen Teil ihrer embryonalen Charaktere beibehalten, einen größeren oder geringeren Teil, je nach ihrer Lage. Um ihre physiologische Aufgabe zu erfüllen, müssen sie im Stande sein, sich fortzupflanzen; aber während Zellvermehrung stattfindet, kann die spezialisiertere Funktion nicht wieder aufgenommen werden, wenn die Zellvermehrung aufgehört hat. Wenn Wachstum und Zellvermehrung auf ihrer Höhe stehen, hat die Zelle ihre physiologische Funktion eingebüßt. Mit anderen Worten, die Zelle ist zum embryonalen Typus zurückgekehrt, ist degeneriert, um einen etwas weiten Ausdruck zu gebrauchen; oder, wie Adami[7 u. 8] es ausdrückt, hat einen vegetativen und proliferativen Charakter an Stelle ihres funktionellen angenommen.

Diese Rückkehr zum embryonalen Typus ist das für die Tumorbildung charakteristische; es hat seinen Höhepunkt in malignen Tumoren. In gutartigen Tumoren ist die spezifische Zellfunktion in den Hintergrund gedrängt durch die embryonale; in den malignen Tumoren ist diese spezifische Zellfunktion verloren gegangen.

[1]) An address veröffentlicht im Journal of Pathology.

Es ist nun wahrscheinlich zutreffend, daß „Fortschritt und Differenzierung ein allmählich stärker werdendes Hindernis für weitere Entwicklung darstellen. Jedes successive Stadium der Differenzierung schränkt mehr und mehr die Möglichkeit weiterer Entwicklung ein. In Beziehung zur Pathologie sagt dieses Gesetz aus, daß die Möglichkeit für weitere pathologische Änderungen nicht nur durch die Art, sondern auch durch den Grad früherer Gewebsdifferenzierung bestimmt ist.“ (Minot). Ferner sagt dieses Gesetz aus, daß „wenn Zellen zu ihrem embryonalen Charakter zurückkehren, wie das so häufig in pathologischen Vorgängen stattfindet, sie niemals wieder in dem Grade embryonal werden können, daß sie in weiterer Differenzierung andere Funktionen übernehmen können.“ (le Count.) (Es gibt jedoch einige scheinbare Ausnahmen.

Wir haben also in der Zellentwicklung eine Grenze für die progressive und regressive Differenzierung. Ekdothel wird niemals weder mehr noch weniger als Ekdothel, und dasselbe trifft für andere Gewebe zu. Der einzige Unterschied liegt darin, daß die am mannigfaltigsten differenzierten Gewebe auch entsprechend mannigfaltige Charaktere in der regressiven Differenzierung annehmen können. Und dieses trifft zu für Gewebe mesodermalen Ursprungs.

Wir können jetzt sehen, daß die Veränderungen in dem oben beschriebenen Tumor in Übereinstimmung mit den Gesetzen der Histogenese sind. Eine solche Reihe von morphologischen Veränderungen, wie sie hier dargestellt wurde, bestätigt nur die Rsultate der embryologischen Untersuchung der Nebennieren.

Zellen, die solche Veränderungen zeigen, können zufolge dieses Gesetzes nur einen einzigen Ursprung haben, sie müssen mesothelial sein. „Es ist“, wie Minot sagt, „mehr als wahrscheinlich, daß jedes pathologische Gesetz so genau von dem Gesetz der spezifischen Bedeutung der Keimblätter beherrscht wird, wie das für normale Gewebe zutrifft.“ Das Gesetz ist giltig sowohl für progressive, wie für regressive Veränderungen. Diese Tatsachen werden von Lubarsch[64] so ausgedrückt: „Sobald eine Zelle biologisch als Epithel oder Bindegewebszelle im weitesten Sinne differenziert ist, kann aus ihr nur noch eine

gleichartige Zelle werden." Ich muß mich hier darauf beschränken zu erwähnen, daß ich bis jetzt imstande war, 21 Fälle primärer karzinomatoider Tumoren der Nebennieren zu finden, außer meinem hier berichteten Falle: ich legte hierbei die Kriterien zu Grunde, die von Rolleston und Marks[35] aufgestellt wurden. Später hoffe ich diese Statistik zu veröffentlichen. Die Fälle, welche mikroskopisch gut beschrieben sind und Metastasen zeigten, sind die folgenden: Flawick[35], Brooks[35] (2 Fälle), Carrière und Deléarde[42], Pawlick[19], Rolleston und Marks[35]) (3 Fälle), Ogle[33], Ritchie und Bruce[35], Weinburg und Turquet[40], Brüchanow[18] (3 Fälle), Orth[94] (2 Fälle), Marchand[95], Collinet[19], Stoukoventoff[71], Posselt[96] und Hausmann[31].

Zusammenfassung:

1. Karzinomatoide Tumoren der Nebennieren sind ziemlich selten, nur 21 Fälle sind beschrieben.

2. Der Gebrauch der Bezeichnungen „Karzinom" und „Sarkom" für Tumoren mesothelialen Ursprungs ist irreführend und dürfte besser durch den Namen Mesotheliom ersetzt werden.

3. Regressive Veränderungen in neugebildeten Geweben entsprechen relativen Verlusten der physiologischen Funktion und relativem Gewinn der formativen Eigenschaften.

4. Tumoren mesothelialer Abstammung können in dem Primärtumor und in ihren Metastasen Verschiedenheiten ihrer Typen zeigen, und diese Variationen sind eine Wiederholung in umgekehrter Richtung der verschiedenen Stadien der Entwicklung des Gewebes, in dem der Tumor entstand.

5. Der hier beschriebene Tumor ist ein bösartiges Mesotheliom mit epithelialem Charakter. (Mesothelioma malignum carcinomatoides.)

Zum Schlusse wünsche ich Herrn Professor Adami zu danken für seine große Liebenswürdigkeit und seine stete Aufmunterung während dieser Arbeit.

Literatur.

1. **Minot**: The Embryological Basis of Pathology. Science, 1901, N. S. XIII, p. 481, and Boston Med. and Surg. Jr., 1901, CXLIV, p. 295—305.
2. **Morris**: Surgery of the Kidney (lecture IV), Brit. Med. Jr., 1893.
3. **Murchison**: Cancerous growth in the Rt. Suprarenal capsule. Trans. Path. Soc. London, 1857-58, IX, p. 400.
4. **Derselbe**: Cancer of one Suprarenal Capsule without any symptoms of Addisons Disease. Ibid. 1867-68, XIX, p. 416.
5. **Ashhurst**: The international Encyclopedia of Surgery. New-York, 1884, V, p. 1087.
6. **Williams**: Malignant tumors of Early Life. Lancet, 1897, I, p. 1261
7. **Adami**: The Habit of Growth. Montreal Med. Jr., 1895-96, XXIV, 9, p. 581.
8. **Derselbe**: On Growth and Overgrowth, and on the relationships between Cell Differentation and proliferative Capacity. Its Bearing upon Regeneration of Tissues and the development of Tumours. „Festschrift“ in honor of A. Jacobi. 1900.
9. **Derselbe**: The Causation of cancerous and other New Growths. Brit. Med. Jour., 1901.
10. **Ambrosius**: Beitrag zur Lehre der Nierengeschwülste. Diss. Marburg, 1891.
11. **Auld**: Preliminary Report on the Suprarenal Gland and the Causation of Addisons Disease. Brit. Med. Jr., 1894.
12. **Beneke**: Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in der Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. Zieglers Beiträge. 1891, IX, p. 440.
13. **Flint**: The Blood Vessels, Angiogenesis, Organogenesis, Reticulum, and Histologie of the Adrenal. Contributions to the Science of Medicine. Baltimore, 1900.
14. **I. Israel**: Maligne Struma der Niere. Berlin. Klin. Woch., 1892, No. 26.
15. **Walter**: Ueber das multiple Auftreten primärer bösartiger Neoplasmen. Archiv f. Klin. Chir. 1896, LIII.
16. **Ruyter**: Kongenitale Geschwulst der Leber und beider Nebennieren. Archiv f. Klin. Chir. 1890, XL, S. 98.
17. **Pawlick**: Kasuistischer Beitrag zur Diagnose und Therapie der Geschwülste der Nierengegend. Archiv f. Klin. Chir. 1896, LIII, S. 530.
18. **Brüchanow**: Zur Kenntnis der primären Nebennierengeschwülste. Zeitschr. f. Heilk. 1899, XX, S. 41.
19. **Collinet**: Épithélioma de la capsule surrénale droite, Bull. Anat. Soc. Paris 1892, p. 325; Cent. f. Allg. Path. 1892, III.
20. **Averbeck**: Die Addisonsche Krankheit. Erlangen, 1869.

21. Hausmann: Primärer Krebs beider Nebennieren. Berlin. Klin. Woch. 1874, XLK, S. 648.
22. Leva: Zur Lehre des Morbus Addisonii. Dieses Archiv, 1895, CXXV, S. 35.
23. Ogle: Unusually large mass of Cancerous Deposit in one of the Suprarenal Capsules. Trans. Path. Soc. London, 1864, XVI, p. 250.
24. Peacock & Bristowe: Cancer of the Suprarenal Capsules and of other Organs. Ibid. 1856, VII, p. 333.
25. Ritchie & Bruce: Notes on a Case of Carcinoma of the Suprarenal Capsules and Lungs. Trans. Med. Chir. Soc. Edin. 1889, N. S. IX, p. 67, and Edin. Med. Journ., 1890, XXXVI, 12.
26. Schuchardt: Mitteilung eines Falles von Karzinom beider Nebennieren und der Schilddrüse mit krebsiger Thrombose des Ductus Thoracicus. Breslauer Ärztl. Zeitschr. 1883, No. 17.
27. Gibbs; Cancer of the Suprarenal Capsules. Trans. Path. Soc. London, VIII, S. 255 and 340.
28. Heitler: Krebs der rechten Nebenniere. Wien. Med. Press, 1875, XVI, S. 809—33.
29. Kernig: Ein Fall von Nebennieren- und Leberkrebs. St. Petersb. Med. Wochenschr, 1888, N. F. V., S. 63.
30. Lubet-Barbon: Cancer de la Capsule surrénale. Bull. Anat. Soc. Paris, 1885, LX, p. 136 et Prog. Med., 1885, 2. ser., II, p. 556.
31. Mc Gillivary: On a Case of Cancer of the Suprarenal Capsules. Austral Med. Journ., 1868, XIII, p. 294.
32. Nuno Porto: Encephaloïde primitivo da capsula suprarenal. Med. Contemp. Lissabon, 1884, II, p. 188.
33. Sapalier: Carcinome primitif de la capsule surrénale. Bull. Anat. Soc. Paris, 1881, LVI, p. 267, et Prog. Méd. 1881, IX. p. 793.
34. Stýbř: Dva prvotne Karcinomy nadledonik bez nemoci Addisonovy (Quoted by Brüchanow). Sborn lév. v. Praza, 1890, IV, p. 84.
35. Rolleston & Marks: Primary Malignant Disease of the Suprarenal Bodies. Amer. Journ. Med. Sc., 1898, CXVI, p. 383.
36. Thompson: On a Case of Carcinoma of the Pleura, Liver and the Left Suprarenal Capsule with ascites. Med. Times and Gaz., 1874, I, p. 31—33.
37. Wilkes & Moxon: Lectures on Pathological Anatomy. London, 1875 (Quoted by Ashhurst).
38. Dickinson: Cystic Kidney with Carcinomatous Suprarenal Capsules. Trans. Path. Soc. London, 1894, XLV, p. 128.
39. Berdez: Tumours des Capsules Surrénales. Arch. de Méd. Exp., 1892.
40. Weinburg & Turguet: Cancer des deux capsules surrénales avec noyau métastatique du cervelet. Bull. Anat. Soc. Paris, 1898, p. 751.
41. Wigglesworth: Primary carcinoma of the right suprarenal capsule. Liverpool Med. Chir. Journ., 1892, XII, p. 254.

42. Carrière & Deléarde: Épithélioma atypique symmétrique des capsules surrénales. Arch de Méd. Exp., 1900, p. 28.
43. Affleck & Leith: Sarcoma of the Suprarenal Capsules. Edin. Hosp. Report, 1896, IV, p. 278.
44. Berdach: Ein Fall von primärem Sarkom der Nebennieren. Wien. Med. Wochenschr., 1889, XXXIX, S. 357.
45. Blackburn: Sarcoma of the Suprarenal Capsules. Journ. Amer. Med. Assoc., 1888, X, p. 389.
46. Cade: Sarcoma af Binyrene. Förh. Norsk. Med. Selsk. Kristiania, 1886.
47. Cohn: Primäres Nebennierensarkom bei einem neunmonatlichen Kinde. Berlin. Klin. Wochenschr., 1894, S. 266.
48. Eberth: Sarkom der Nebennieren etc. Arch. f. Path. Anat. Berlin, 1881, LIV, S. 21.
49. Fox: A Case of Primary Sarcoma of the Left Suprarenal Capsule. Trans. Path. Soc. London, 1884, XXXVI, p. 460.
50. Fränkel: Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenem Nebennierentumor etc. Arch. f. Path. Anat., CIII, S. 244.
51. Greenhow: Cancer of one Suprarenal Capsule. Trans. Path. Soc. London, 1866, XVIII, p. 260.
52. Jones: Über Nebennierensarkome. Deutsch. Med. Wochenschr., 1894, S. 208.
53. Kußmaul: Melanotisches Sarkom der Nebennieren. Würzb. Med. Zeitschr., 1863.
54. Lazarus: Primary Sarcoma of the left Suprarenal Capsule in a child. Med. Press and Circ. London, 1894, p. 468.
55. Merkel: Erkrankungen der Nebennieren. Ziemssens Handb. der Spec. Path. u. Ther. Leipzig, 1874.
56. Perry: Sarcoma of the Suprarenal Capsules simulating Addisons Disease. Brit. Med. Journ. 1888, p. 1382, ibid. 1889, p. 766.
57. Pilliet: Sarcome primitif de la capsule surrénale. Bull. Soc. Anat. Paris, 1888, LXIII, p. 672 et 716.
58. Derselbe: Adénomes des Capsules surrénales. Ibid. 1888, 1889-1892.
59. Ramsay: A study of 67 Cases of Primary malignant Tumours of the Suprarenal Gland. Johns Hopkins Hospital Bull. 1899, p. 20.
60. Rosenstein: Sarkom der Nebenniere mit Metastasen in Nieren, Pankreas und rechten Herzen. Arch. f. Path. Anat., 1881, LXXXIV, S. 322.
61. Smith: Cystic Sarcoma of the Right Suprarenal. Dublin Journ. Med. Sciences, 1876.
62. West: Primary Sarcoma of the Suprarenal capsules etc. Trans. Path. Soc. London, 1878, XXX, p. 419.
63. Griffiths: Cases of Addisons Disease. Brit. Med. Journ. 1889, p. 242.
64. Lubarsch: Beiträge zur Histologie der von Nebennieren ausgehenden Nierengeschwülste. Arch. f. Path. Anat., CXXXV, S. 143.

65. Coats: Glasgow Medical Journal, 1872.
66. Martineau: De la Maladie d'Addison. Paris, 1863.
67. Thornton: Surgery of the Kidneys. London, 1890.
68. Troisier: Ganglion susclaviculaire gauche dans un cas de la Capsule surrénale etc. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1890, 3. s, VIII, p. 266.
69. Martin: Tumeur du rein droit. Lyon Médicale, 1896, LXXXII.
70. Aichel: Vergleichende Entwicklungsgeschichte u. s. w. der Nebennieren. Arch. f. Mikroskop. Anat., 1900, LXV, S. 1.
71. Stoukoventoff: Cancer des Capsules Surrénales. Gaz. Méd. de Paris, 1895, XLIX, p. 581.
72. Carrington: Blood Cysts of the Adrenal. Trans. Path. Soc. London, 1885, XXXVI, p. 454.
73. Fleiner: Zur Pathologie der Addisonschen Krankheit. Berlin. Klin. Wochenschr., 1889, LI, S. 1101.
74. Haldane: Cancer of Suprarenal Capsules without bronzing of the skin. Edinburgh Med. Journ., 1861, VI, p: 586.
75. Hadden: Cancer of both Suprarenals. Trans. Path. Soc. London, 1885-86, XXXVII, p. 515.
76. Lancereaux: Les Rapports des lésions des Capsules Surrénales et de la Maladie d'Addison. Arch. Gén. de Méd., 1890, p. 5.
77. Sibley: Epithelial Cancer of one of the Suprarenal Capsules. Trans. Path. Soc. London, 1858, X. p. 272.
78. Wilks & Hutchinson: Report on Dr. Gibbs Specimen of Cancer of the Suprarenal Capsules. Ibid., 1856, VIII, p. 340.
79. Zimmermann: Malignant Disease of the Lower End of the Colon, upper part of Rectum and Left Suprarenal Capsule. Canadian Journ. of Med. Sc., 1882, VII, p. 390.
80. May: Zur Pathologischen Anatomie der Nebennieren. Dieses Archiv, 1887, CVIII.
81. Osler: Practice of Medicine. Philadelphia, 1898 and 1901.
82. Neußer: Die Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels Handb. Wien, 1897.
83. Ribbert: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig, 1901.
84. Rolleston: Lectures on the Suprarenal Bodies. Brit. Med. Journ. 1895.
85. Addison: On the Constitutional and Local Effects of Diseases of the Suprarenal Capsules. London, 1855.
86. Alexander: Untersuchungen der Nebennieren. Beitr. v. Ziegler, 1891, XI.
87. Benster: Dégénérescence cancereuse complète des deux capsules surrénales. Bull. Anat. Soc. Paris, 1850. XXXII, p. 85.
88. De Paoli: Contributio allo Studio dei Tumori primitivi delli capsulle surrenale. Anno d. insegn. Chir. d. F. Durante n. Univ. d. Roma. Rome 1898, I, p. 219.

89. Dickinson: On renal and urinary Affections. London, 1885, III.
90. Kelynack: Adrenal Growths. Med. Chron., 1897. n. s. VIII, p. 409.
91. Klebs: Handb. d. Spec. Path. Anat. Berlin, 1876.
92. Caylay: Cancer of the Right Suprarenal Capsule. Trans. Anat. Soc. London, 1864—65, XVI, p. 250.
93. Roberts: Sarcoma arising near the Kidney. Intern. Clinics. Series III. l. p. 203.
94. Orth: Arbeiten aus dem Pathologischen Institut in Göttingen. Göttingen, 1893, S. 75.
95. Marchand: Beiträge zur Kenntnis der normalen und Path. Anat. der Glandula carotica und der Nebennieren. Virchows Festschrift, I, 1891.
96. Posselt: Berichte über fünf zur Obduktion gelangte Fälle von Morbus Addisonii. Wien. Klin. Wochenschr., 1894, S. 630.
97. Lubarsch & Ostertag: Ergebnisse der Spec. Phat. Morphologie und Physiologie. Wiesbaden, 1896.
98. Buxton: Classification of Toumours. Jr. Cut. and Gen. Urin. Dis., 1890, XVIII, S. 74.
99. Le Count: The Role of the Endothelium in Inflammation. Journ. Amer. Med. Assoc., 1901, XXXVII, p. 1521.
100. Martin: On Some undescribed lesions in Lymphosarcomatosis (Hodgekins Disease). Journ. Med. Research, 1901, VI, p. 249.
101. Ribbert: Lehrbuch der Pathologischen Histologie. Bonn, 1896.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX und X.

Fig. 1. Nebenniere, Übergang von normaler Drüse zu Tumor. Hämatoxylin und Eosin. Leitz Obj. 6, Ok. 5.

Fig. 2. Nebenniere, Übergang in der Zona glomerulosa, Hämatoxylin und Eosin. Leitz Obj. 6, Ok. 4.

Fig. 3. Lunge, Wand eines Blutgefäßes. Im Gefäßlumen ein paar Reihen von Tumorzellen (Camera lucida), Hämatoxylin und Eosin. Leitz Obj. 6, Ok. 1.

Fig. 4. Lunge, Wand eines Blutgefäßes mit subendothelialer Neubildung, die eine Schichtenbildung zeigt (Camera lucida). Hämatoxylin und Eosin. Leitz Obj. 6, Ok. 1.

Fig. 5. Reticulum des Nebennierentumors, mit Zellen eines entsprechenden Schnittes. Hämatoxylin und Eosin. Leitz Obj. 6, Ok. 1.

Fig. 6. Zellen des Primärtumors und der Metastasen: 2, 3 der Nebenniere, 1, 5, 7 der Lunge, 8, 9 des Gehirns, 4 der normalen Nebenniere, 6 Leukocyten. Hämatoxylin und Eosin. Leitz $^1/_{12}$ Imm., Ok. 4 (Mikrophotographie).

Fig. 7. Lunge, Thrombose einer Vene mit Tumorzellen, welche das subendotheliale Vorrücken zeigen (Mikrophotographie).

Fig. 8. Gehirn, intravaskuläre Polypen, bestehend aus Tumorzellen, bedeckt von intaktem Endothel und von dem peritonaealen, subendothelialen Tumor gebildet. (Mikrophotographie.)

Fig. 9. Nebenniere, Rand des Tumors umgeben von Nebennierengewebe. (Mikrophotographie.)

Fig. 10. Gehirn, frühes Stadium des subendothelialen Wachstums um Blutgefäße. (Mikrophotographie.)

Fig. 11. Lunge, Ruptur des Tumors in Blutgefäße. (Mikrophotographie.)

XII.

Über einen seltenen Fall von Gefäßgeschwulst der Wirbelsäule.

(Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel.)

Von

Dr. med. Arthur Muthmann,

ehemaligem Assistenten des pathologischen Instituts, jetzigem Assistenten an der Irrenanstalt zu Basel.

(Hierzu Tafel XI.)

Es handelt sich in dieser Arbeit um einen Tumor, der, abgesehen von dem theoretischen Interesse, das derselbe bietet, schon seiner Seltenheit halber eine Besprechung verdient; in der Literatur ist ein derartiger Fall bisher nicht beschrieben.

Am 25. 3. 1901 (J.-N. 133) kam im hiesigen pathologischen Institut eine 61jährige Frau zur Sektion mit der klinischen Diagnose: Spondylitis.

Die Frau war längere Zeit in der medizinischen Klinik zu Basel in Behandlung; die Krankengeschichte wurde von dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Dr. F. Müller, in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt.

Die Eltern der Kranken starben an unbekannter Krankheit, ihr erster Mann an Lungenentzündung; ihr zweiter Mann ist gesund. Ein Kind sei herzleidend, zwei weitere Kinder sind gesund. Die Kinder stammen aus erster Ehe. Mit 22 Jahren will Patientin chlorotisch gewesen sein. Seit 1885 (also 16 Jahre vor dem Tode) leide sie an doppelseitiger Ischias, die auf der linken Seite begonnen habe; zugleich habe sich zuerst im

linken, dann auch im rechten Bein ein Gefühl von Ameisenlaufen eingestellt.

Die Beschwerden vergingen einige Jahre später ziemlich, dagegen seien dann Schmerzen in der Kreuzbeingegend und Schwäche der Beine aufgetreten, Patientin konnte nur mit Mühe gehen. Vor etwa 9 Jahren fiel sie auf Gesäß und Rücken, das habe ihr die Schmerzen in die Brust getrieben, mit dem Gehen sei es wieder besser geworden.

März 1899 verspürte die Kranke Schmerzen in Händen und Füßen, zuerst schwoll die Gegend des linken, dann auch des rechten Handgelenks an. Eintritt in die medizinische Klinik des Bürgerspitals zu Basel, Behandlung mit Salol, Guajacol etc.; die damalige Diagnose lautete: Rheumatismus articulorum subacutus.

Mai 1899 wird Patientin als gebessert entlassen, geht zur Kur nach Baden.

Während des Spitalaufenthaltes sei eine „innerliche Kälte" in den Oberschenkeln und dann Schwäche in den Beinen aufgetreten. Auch während des Aufenthaltes in Baden und später will die Kranke an auffallender „Kälte" der unteren Extremitäten gelitten haben. Das Gehen war ihr nur mit großer Mühe möglich, sie war sehr fettleibig und ungeschickt, fiel oft zu Boden. — Anfang 1900 hatte Patientin beim Gehen das Gefühl, als ob sie auf Sand ginge. — Am 12. 2. 1900 trat sie wieder ins Bürgerspital ein; seit 14 Tagen sei ihr das Gehen völlig unmöglich geworden, die Füße seien zu schwer. Die Fettleibigkeit habe in letzter Zeit stark zugenommen. Bei der geringsten Anstrengung Dyspnoë und Herzklopfen. Die Untersuchung ergab eine Kyphose vom dritten bis neunten Brustwirbel, Lordose des Kreuzbeins. Am 27. 3. Austritt aus dem Spital; aktive Beweglichkeit der Beine völlig aufgehoben. Am 19. XI. 1900 Wiedereintritt ins Spital. Die Ergebnisse der sehr genauen neurologischen Untersuchungen (Sensibilität, elektrische Erregbarkeit der Muskeln u. s. w.), sowohl bei dem letzten, wie bei dem vorletzten Aufenthalt im Spital, die wegen der sehr langsamen Entwickelung der Lähmungserscheinungen ein spezielles Interesse bieten, werden an dieser Stelle übergangen, und nur die für unseren Tumor in Betracht kommenden Daten wiedergegeben.

Im Bereich der mittleren und unteren Brustwirbelsäule fand sich eine ziemlich starke, nicht winklige Kyphose; oberhalb derselben, hier und da auch im Bereich derselben, Schmerzhaftigkeit beim Beklopfen; die Schmerzhaftigkeit war Ende Dezember wieder verschwunden. Im März 1901 war ein Dornfortsatz, der etwa dem 11. Brustwirbel entsprach, exquisit circumscript empfindlich. Die Lumbalpunktion ergab einige Tropfen Blut. Aus den nervösen Symptomen wurde die Diagnose auf Kompression des Rückenmarks zwischen 11. und 6. Brustwirbel gestellt. Ein chirurgischer Eingriff war nicht angängig. Über der Herzspitze ein lautes, systolisches Blasen, das auch über den großen Gefäßen, namentlich der Pulmonalis, hörbar war. Atmung rein vesikulär. Schon im März 1900 beginnende Cystitis.

Die Kranke starb am 24. März 1901, die Sektion fand am 25. statt. Die anatomische Diagnose lautet: Myodegeneratio cordis, Endocarditis fibrosa, Bronchitis und Tracheitis, Milzschwellung, Stauungsleber, Hufeisenniere, Pyelonephritis, Cystitis putrida, Enteritis follicularis, Wirbeltumor (6. Brustwirbel), Kompression des Rückenmarks, Decubitus.

Herr Professor Kaufmann diagnostizierte den Tumor makroskopisch als ein Angiom, eine Diagnose, die durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wurde.

Von Interesse ist für uns die genauere Betrachtung der Wirbelsäule.

Es fällt an ihr eine nach links konvexe Kyphoskoliose auf. Die Mitte derselben und zugleich ihre am meisten peripherische Stelle bildet der 6. Brustwirbel. Auf der Vorderfläche der Wirbelsäule, zu beiden Seiten des bezeichneten Wirbels, findet sich je eine bucklige Prominenz, rechts etwa 0,9, links 0,8 cm das übrige Niveau überragend. Rechts ist dieselbe ziemlich scharf begrenzt: ihr Durchmesser in der Längsrichtung der Wirbelsäule beträgt 2,4, der Durchmesser quer zur Wirbelsäule 4 cm. Die Pleura costalis zieht glatt über die Erhebung hinweg, zeigt keine Besonderheiten. Die Farbe (nach Härtung in Formol-Müller) ist bläulich-grau, die hintere, laterale Partie bräunlich. Schneidet man eine Scheibe aus, so erscheint auf der Schnittfläche unter der Pleura eine etwa 2 mm dicke Fettschicht von graugelblicher Farbe, unter ihr aber folgt ein dunkelbraunes Gewebe, das sich scharf gegen das Fett absetzt und bis auf den Knochen reicht. Dieses Gewebe ist von bröcklig-breiiger Beschaffenheit, es quillt eine bräunliche Flüssigkeit aus ihm hervor. Eine etwa kirschkerngroße Partie von derselben Farbe zeigt festere Konsistenz, etwa wie ein komprimierter Schwamm.

Die Prominenz linkerseits sitzt der Konvexität der Kyphoskoliose auf; ihre Abgrenzung ist wenig scharf, sie erstreckt sich in der Querrichtung zur Wirbelsäule unter allmählicher Abflachung etwa über 4—5 cm. Ihre Beschaffenheit entspricht im Äußeren, wie auf der Schnittfläche, fast genau den auf der rechten Seite beschriebenen Verhältnissen. In der Tiefe stößt man auf grobporigen Knochen.

Der Wirbelkanal wird auf die gewöhnliche Weise von hinten eröffnet. Die Dura ist eine Strecke weit von einer weichen, bräunlichen Masse umhüllt, aussehend wie geronnenes Blut. Bei der Herausnahme des Rückenmarks bleibt im Bereich der Brustwirbel ein Stück des inneren Blattes der Dura im Wirbelkanal zurück. Nach Loslösen derselben findet sich zwischen ihr und dem das Periost bildenden äußeren Durablatt etwa in der Höhe der mittleren Brustwirbel eine Schicht von bräunlichem, weichem Gewebe, das im frischen Zustand dunkelrot aussah, — entsprechend dem Gewebe, das bei Schilderung der Vorwölbungen in den Pleuraraum beschrieben wurde. Wie dort, so quillt auch hier eine bräunliche Flüssigkeit aus demselben hervor. Es erinnert in der Art seiner Ausbreitung an eine Teleangiektasie, kriecht moosartig den Wirbelkanal hinauf, und zwar hauptsächlich in dessen linker Hälfte; die Dicke der Schicht beträgt etwa 0,7 cm. Teilweise ist es der Außenseite des inneren Durablattes adhärent, jedoch mit einiger Vorsicht allenthalben glatt abziehbar. Man erblickt ferner eine etwa kirschgroße, abgeplattete Vorwölbung in dem Wirbelkanal, genau im Bereich des 6. Brustwirbelkörpers; ihre Konsistenz ist hart, man fühlt spitziges Knochengewebe; sie ist vom Periost überzogen, ihre Farbe war im frischen Zustand bläulich-rot.

Die Wirbelsäule wird der Länge nach durchgesägt. Der 6. Brustwirbelkörper erscheint auf der Sägefläche von oben nach unten stark zusammengedrückt, dagegen ist er breiter, als die benachbarten Wirbelkörper; die prominente Stelle im Rückenmarkskanal wird durch die Verbreiterung des plattgedrückten kranken Wirbels gebildet; nach der Brusthöhle zu überragt derselbe ebenfalls seine Nachbarn.

Es findet sich auf der Sägefläche auch das mehrfach beschriebene bräunliche Gewebe, und zwar am stärksten in dem nach der Pleurahöhle zu gelegenen Drittel. Man fühlt dort an einer Stelle überhaupt keine Knochensubstanz mehr. In die nach unten folgende Zwischenwirbelscheibe dringt dieses Gewebe ebenfalls eine Strecke weit ein. Makroskopisch findet sich am wenigsten davon im mittleren Drittel des Wirbels, während es in dem restierenden, dem Rückenmarkskanal zugewandten Drittel wieder stärker entwickelt ist. (Taf. XI, Fig. 1.)

Außer den roten Blutkörperchen finden sich in vielen derselben verstreut Zellen mit hellem Protoplasma und rundem oder meist zweifach, selten dreifach gelapptem Kern; mehrkernige Zellen sind selten. In manchen Räumen liegen solche Zellen in größeren und kleineren, unregelmäßig gestalteten Gruppen vereinigt, und zwar mit Vorliebe an der Wandung der Räume — zuweilen sich in Sichelform an die Wandung anlegend. Es handelt sich offenbar um restierende Markzellen.

Ferner sieht man hie und da in den Räumen ein Fasergewirr, das einige derselben ganz ausfüllt, oder aber neben roten Blutkörperchen und Markzellen sie teilweise einnimmt: Fibrinabscheidung.

An einigen Stellen hat sich das Blut frei in das Reticulum des Markgewebes ergossen, es liegt an der Stelle der zelligen Elemente desselben, in ihm sieht man die Fettgewebslücken, die aber leer sind. Häufig findet man rote Blutkörperchen ohne Wandung, zuweilen als ziemlich breiten Belag an den jetzt zu besprechenden Knochenbälkchen.

Die Bälkchen bestehen aus lamellär geschichtetem Knochengewebe mit seinen Knochenkörperchen, Knochenkanälchen und Haversschen Kanälen. Während sie normalerweise von den Markzellen umlagert sind, finden sie sich in dem kranken Wirbel vielfach von den Bluträumen umgeben. Wie die Zellen, so liegen auch diese häufig in flacheren oder tieferen Einbuchtungen der Bälkchen, oft jedoch ist der Grenzsaum der letzteren völlig gerade, trotz anliegender Bluträume; da sich jene Einbuchtungen auch normalerweise finden, so ist schwer zu entscheiden, wo wir eine Beeinflussung des Knochens durch Druck seitens jener Räume anzunehmen berechtigt sind. An einigen Stellen jedoch ist auf Serienschnitten zu verfolgen, wie Bälkchen durch andringende Bluträume successive quer durchtrennt werden; es scheint in diesem Falle keine andere Annahme möglich, als daß es sich um Druckusur handelt. Die Wandungen liegen den Bälkchen größtenteils direkt an. Da, wie erwähnt, die Wandungen sehr kernreich sind, so ist oft nicht zu sagen, ob zwischen Knochen und Bindegewebe noch eine Zellschicht gelegen ist, die zu dem ersteren in Beziehung steht; bisweilen, wenn auch nicht häufig, findet man dort eine große, vielkernige Zelle, in einer Lakune

liegend; man sieht solche Zellen — Osteoklasten — auch anderwärts, wo die Bluträume keine Rolle spielen.

Fernerhin tragen die Bälkchen zuweilen einen Belag großer, einkerniger Zellen: Osteoblasten. Endlich sind die Bälkchen stellenweise von den beschriebenen, der Markzellen entbehrenden Maschen umgeben.

Die Haversschen Kanäle sind weit, verschiedentlich bemerkt man Volkmannsche Kanäle. Gitterfiguren waren durch Injektion mit Kohlensäure und Luft nicht zur Anschauung zu bringen.

Es wurde bereits gesagt, daß stellenweise die roten Blutkörperchen frei an die Knochensubstanz angrenzen; ihre Lage entspricht hier vollständig derjenigen der Markzellen; in ihnen liegen die leeren Maschen des Fettgewebes. An einigen wenigen Bälkchen kann man beobachten, daß sich rote Blutkörperchen in die Knochensubstanz gleichsam hineingewühlt haben (Taf. XI, Fig. 2), und zwar teilweise deutlich in der Längsrichtung der Lamellen. An einer Stelle wird ein Stück Knochensubstanz durch diesen Vorgang völlig abgesprengt: die Kuppe eines winklig verlaufenden Bälkchens ist durch eine dicke Lage wandungsloser roter Blutkörperchen völlig von jenem getrennt; die den Spalt begrenzenden Knochensäume sind nicht ganz glatt, sondern es finden sich lakunenartige Einsenkungen, von roten Blutkörperchen ausgefüllt, trotz Mangels jeglicher zelligen Elemente. Wieder an einer anderen Stelle ist ein Bälkchen zerbrochen, die zackigen Bruchenden sind von Blut umlagert, ein Blut enthaltender Gang führte von der Bruchstelle aus schräg durch die Lamellen bis zur Oberfläche des Bälkchens. Derartige Bilder finden sich an verschiedenen Stellen. Jedoch ist bezüglich aller dieser Befunde kaum zu sagen, ob wir Kunstprodukte vor uns haben oder ob es intra vitam bei passiven Bewegungen zum Bruch von Knochenbälkchen und zur Zerreißung von Bluträumen, also zu lokalen Zertrümmerungen in dem kranken Wirbelkörper, gekommen ist.

An den meisten Stellen sehr starker Entwicklung der Bluträume vermißt man die Spongiosabälkchen, es hat also ein Schwund der Bälkchen stattgefunden. In der der Brusthöhle zugekehrten Randpartie sind die Bälkchen dick und stark entwickelt, die kavernösen Bluträume aber ebenfalls ziemlich zahl-

reich vertreten. Ein Durchbruch der letzteren in die Pleurahöhle wurde auf den angefertigten Schnitten nicht beobachtet, indessen muß ein solcher als sicher angenommen werden. Das Periost, das den Wirbel gegen den Rückenmarkskanal hin begrenzt, ist von weiten Gefäßen durchsetzt; eine Durchbruchsstelle des Tumorgewebes findet sich dagegen auch hier nicht.

Auf dem Sagittalschnitt durch den Wirbel liegen bei mikroskopischer Betrachtung die größten Bluträume in dem dem Wirbelkanal zugekehrten Drittel, sehr zahlreiche, dicht gedrängte Bluträume von kleinerem Durchmesser liegen im entgegengesetzten Drittel; das mittlere Drittel ist in dem untersuchten Stück am wenigsten erkrankt.

Wie bei der makroskopischen Beschreibung erwähnt wurde, liegt zwischen den beiden Durablättern eine filzige, bräunliche Masse, die eine Strecke weit den Wirbelkanal entlang kriecht. Mikroskopisch stellt sich dieses Gewebe dar als eine Masse dicht gedrängter Bluträume von ähnlicher Beschaffenheit, wie sie im Wirbelkörper beschrieben wurden (Taf. XI, Fig. 3). Zwischen ihnen sieht man Fettgewebsmaschen, entsprechend der normalerweise vorhandenen Fettschicht zwischen den beiden Blättern der harten Rückenmarkshaut. Die der Außenfläche des inneren Durablattes aufgelagerten Bluträume sind mit jener bindegewebig verbunden. Die Grenze der Dura hebt sich bei der Färbung auf elastische Fasern (nach Weigert) scharf von dem Maschengewebe ab, streckenweis ist die Grenze durch eine dickere Lamelle markiert. Die Balken des kavernösen Gewebes bleiben bei jenem Verfahren im allgemeinen farblos oder blaßbläulich, nur in der Umgebung der ziemlich zahlreichen, leicht kenntlichen Gefäße findet man blauschwarz tingierte Elemente. Die Dura selbst ist sehr reichlich mit längsverlaufenden elastischen Fasern versehen. Auf der dem Rückenmark zugekehrten Fläche ist eine elastische Grenzmembran oder eine Anhäufung elastischer Fasern nicht zu bemerken. Die Gefäße sind am zahlreichsten unter der inneren Oberfläche, einige liegen in der mittleren Schicht, mäßig viele unter der äußeren Oberfläche; in den beiden letzteren Lagen fallen dieselben durch ihr weites Lumen, fast sämtliche durch starke Blutfüllung auf. Auf der Innenfläche

bemerkt man vereinzelte Endothelien, sowie wenige rote Blutkörperchen, hier und da ein rötlich gelbes Pigmentkörnchen.

Wir betrachten ein anderes Stück Dura mit Auflagerung jenes bräunlichen Gewebes. Es fällt sofort auf, daß das kavernöse Gewebe teilweise plattgedrückt und leer, die Dura an einer Stelle etwa doppelt so dick ist, wie in dem vorhin besprochenen Stück. Man könnte an einen Schrägschnitt denken, doch würde ein solcher, abgesehen von der Differenz in der Dimension, keinen wesentlichen Unterschied von dem oben beschriebenen Verhalten zeigen. Hier dagegen findet sich eine aus lockerem, welligem Bindegewebe bestehende Innenschicht, die fast aller elastischen Elemente entbehrt, es folgt, — bei der Weigertschen Färbung —, eine Zone mit massenhaften, dicken, blauschwarzen, gewellten, teilweise verfilzten Fasern, weiter fibrilläres Bindegewebe mit elastischen Fasern in mäßiger Zahl, endlich eine Gewebslage mit wenigen, aber dicken Fasern der Art innerhalb homogener Bindegewebszüge, an einer Stelle eine unregelmäßig prominierende, ziemlich kernreiche Partie von Beschaffenheit dieser letzten Zone. Im weiteren Verlaufe verjüngt sich die Dura scheinbar erheblich; es liegt auf ihr eine Schicht von etwas plattgedrücktem, kavernösem Gewebe mit dicken Wandungen, auf dieser ein durch Anordnung des Bindegewebes und die Zellformen sich als abgespaltene Duralamelle dokumentierender Streif, etwa von $^1/_3$ der Dicke der normalen harten Rückenmarkshaut. Bei stärkerer Vergrößerung stellt sich ein Teil der zunächst als abgeplattete, kavernöse Räume erscheinenden Bildungen als breite, langgestreckte, mit schönem Endothel ausgekleidete Spalten dar, innerhalb eines der Dura ähnlichen Gewebes; dem Aussehen nach handelt es sich um stark erweiterte Duragefäße. Es wird später ausgeführt werden, daß wir diese Bildungen als einen Teil der peripheren Wucherungszone der kavernösen Neubildung betrachten möchten. Der in Rede stehende abgespaltene Gewebsstreif lockert sich weiterhin, ist von starken Blutungen sowie Massen von amorphem Blutpigment durchsetzt. Nach außen zu liegt auf demselben noch eine breite Schicht kavernöser Maschen mit grobem Gebälk, die Räume sind teils mit Blut gefüllt, teils leer, teils rundlich, teils, wie es scheint, leicht komprimiert. Das Gerüst ist kernreich, die Kerne sind rund oder länglich, nur wenige

spindelförmig, wie wir sie auch in der Dura antreffen. Auf die Partie der Rückenmarkshaut, von der sich jene Lamelle abgespalten hat, lagert sich eine Strecke weit, kontinuierlich in dieselbe übergehend, eine mäßig breite Schicht von Bindegewebe mit zahlreichen Kernen; in der Umgebung eines größeren Gefäßes in dieser Gegend bemerkt man eine starke Anhäufung von Rundzellen; die Duragrenze markiert sich durch eine Lage von Blutpigmentkörnchen. Auf Elastinpräparaten war diese Partie nicht mehr zu finden, sie lag offenbar bereits außerhalb der Schnitthöhe.

Dieser mit Rundzellen durchsetzte Herd liegt ungefähr in derselben Breite des Präparats, wie jene, durch starke Blutungen und Pigment auffallende Strecke der abgespaltenen Duralamelle. Auf der inneren, also dem Rückenmark zugekehrten Fläche der Dura bemerkt man etwa in derselben Breite lockere Gewebszüge, bestehend aus zartwandigen, weiten, teils leeren, teils mit Blut gefüllten Kapillaren, sowie meist längsgerichteten spärlichen Bindegewebsfasern, hier und da mit spindeligen, endothelartigen Zellen; die Kerne sind rund, länglich, oder plump stäbchenförmig. Endlich liegen in diesem losen Gewebe vereinzelte rote Blutkörperchen, und in einem Schnitt drei runde, geschichtete, blaugefärbte Körper — Psammonkörper.

Da die Dura aus ihrem Zusammenhang gelöst war, so konnte über das Lageverhältnis der untersuchten Stücke zum Wirbelkanal nichts mehr festgestellt werden. Während jedoch die zuerst beschriebene Durapartie trotz der Auflagerungen keine Besonderheiten darbot, ebensowenig zwei weitere untersuchte Stücke, auf welche wir deshalb nicht weiter eingehen, läßt der Befund bei dem letzteren auf einen erheblichen mechanischen Reizzustand schließen, wie er tatsächlich durch jenen den Rückenmarkskanal einengenden kranken Wirbel gegeben war; wir glauben daher annehmen zu können, daß dieses ausführlich besprochene Stück aus der unmittelbaren Nähe des VI. Brustwirbels stammt.

Wenige Worte noch über das Periost, also die äußere Dura, die auf dem Medianschnitt durch den kranken und den benachbarten Wirbel die Grenze nach dem Rückenmarkskanal zu bildet. Sie erscheint im ganzen wenig breiter, als das innere Blatt —

über dem gesunden Wirbel jedoch breiter, als über dem kranken; sie unterscheidet sich von jenem durch ihren großen Reichtum an weitlumigen Gefäßen. Eine ziemlich ausgedehnte Partie (über dem gesunden Wirbel) zeigt kleinzellige Infiltration. Die Färbung auf elastische Fasern ergab leider keine deutlichen Resultate: bei Hämalaun-Eosinfärbung ist ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem inneren Blatt nicht zu konstatieren. Nach dem Rückenmark zu finden sich aufgelagerte Fettgewebsmaschen, sowie eine dicke Schicht welligen, dichten, kernarmen Bindegewebes mit verhältnismäßig wenig Gefäßen, mit dem sich deutlich abgrenzenden Periost bindegewebig verbunden, nach der entgegengesetzten Seite zu sich auffasernd.

Zum Schlusse unserer mikroskopischen Beschreibung haben wir noch jene Prominenzen zu seiten der Wirbelsäule zu berücksichtigen: Unter der Pleura und einem zarten, welligen, gefäßreichen Bindegewebe liegen Fettgewebsmaschen und ein Konglomerat von zartwandigen, mit Blut gefüllten Räumen, die zum Teil den Eindruck von weiten Kapillaren auf Längs- und Querschnitten machen. Auf der Grenze zwischen letzteren Gebilden und dem Bindegewebe finden sich in diesem Blutungen und Blutpigment.

Ein besonders interessantes Bild bot ein Stück aus der Übergangszone zum gesunden Gewebe hin dar. Im Fett- und Bindegewebe liegen noch massenhafte Bluträume, jedoch ist ihr Kaliber im Verhältnis zu denjenigen im Wirbelkörper und auf der Dura klein; ihre Form ist teils rund, teils lang gestreckt, gewunden; in ihrer Größe stimmen sie fast überein. Die Wandungen sind dünn, Kompressionserscheinungen irgendwelcher Art sind weder an diesen Räumen, noch an dem Fettgewebe zu bemerken, dem sie eingefügt sind. Ach hier bekommt man wieder den Eindruck, daß es sich um ein Konvolut weiter Kapillaren handelt. In dem Bindegewebe liegen verstreut etwas größere Bluträume, teilweise ebenfalls langgestreckt, wie auch die vorher beschriebenen auffallend durch äußerst starke Blutfüllung, sowie hie und da leichte Ausbuchtungen der Wandungen. An einigen Stellen dringt das Blut diffus ins Bindegewebe, es handelt sich um gesprengte Gefäße oder gesprengte Bluträume. Weiter sieht man eine größere Zahl feiner Kapillaren. In einer in der Längs-

richtung des Präparats sich anschließenden Zone von Fettgewebe erblickt man endlich ein ganzes Heer sich vielfach verzweigender, äußerst zarter Kapillaren und Gefäßstämmchen, an denen stellenweise spindelförmige Erweiterungen auffallen.

In einem der Kontrolle halber an beliebiger Stelle der inneren Brustwand entnommenen Stückchen findet sich nur Binde- und Fettgewebe nebst einigen Gefäßen und Nerven.

Wir überblicken kurz das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung: In einem Wirbelkörper finden wir massenhafte, teilweise miteinander kommunizierende Bluträume, deren Wandungen aus fibrillärem Bindegewebe mit einer Endothelauskleidung bestehen.

Diese Bluträume haben das Mark- sowie das Knochengewebe der Wirbelspongiosa teilweise verdrängt und zerstört. Dieselben Bluträume fanden wir im Wirbelkanal sowie im subpleuralen Fettgewebe, in der Peripherie des Ausbreitungsbezirkes derselben in letzterem Gewebe massenhafte feinste Kapillaren. Lagen auch die Durchbruchstellen jener Bluträume aus dem Wirbelkörper in das subpleurale Fettgewebe und in den Wirbelkanal nicht in der Schnitthöhe der von uns untersuchten Präparate, so nehmen wir doch einen solchen Vorgang als selbstverständlich an.

Nach dem mikroskopischen Befund stellen wir die Diagnose auf ein kavernöses Angiom in einem Wirbelkörper mit Durchbruch in die Nachbarschaft.

Wir fragen uns jetzt nach der Entstehung des geschilderten Krankheitsprozesses.

Man hätte sich früher wahrscheinlich bei der Diagnose „Knochenaneurysma“ beruhigt, eine seltene Geschwulstart, über die viel geschrieben worden ist, deren Berücksichtigung in unserem Falle aus historischen Gründen geboten erscheint. Man zählte vor der Zeit der genauen mikroskopischen Untersuchungen sogar gefäßreiche Sarkome und Karzinome des Knochens hierher, sofern dieselben Pulsation zeigten. Birch-Hirschfeld (Lehrbuch 1887) bezeichnet den Ausdruck „Knochenaneurysma“ als einen Sammelbegriff für pulsierende Knochengeschwülste. Über

Pulsation verlautet in unserem Falle nichts: die Lokalisation läßt ein Nichtbemerken dieses Symptomes als selbstverständlich erscheinen, und das Gefühl von Pulsation würde durch das leicht auftretende Herzklopfen verdeckt worden sein. Die Abwesenheit der Pulsation ist also nicht zu beweisen, und für unseren Fall, als eine Gefäßgeschwulst im engeren Sinne, dürfte jene allgemeine Bezeichnung „Knochenaneurysma" berechtigter erscheinen, als für Sarkome oder Karzinome.

Bald, nachdem die wahre Natur fast sämtlicher Tumoren derart aufgedeckt war, zweifelten eine Reihe von Forschern überhaupt an der Existenz von „Knochenaneurysmen", so kommt Gentilhomme nach einer kritischen Untersuchung über diesen Gegenstand zu dem Schlusse, daß „Knochenaneurysmen" nicht existieren (1863).

Auf Grund weiterer Beobachtungen wurde man wieder konservativer.

Bei Oehler, der eine Geschichte der Knochenaneurysmen giebt, finden wir dieselben charakterisiert als „pulsierende Tumoren", bestehend aus einer zentral im Knochen entstandenen großen, mit Blut gefüllten Höhle, in die mehrere mittelgroße Arterien frei einmünden; nach Vogt (in Eulenburgs Realencyklopädie) sollen dieselben auf Erweiterung und Neubildung von Gefäßen beruhen.

Wir hätten in unserem Falle zunächst eine ungewöhnliche Lokalisation dieser Krankheitsform; dieselbe pflegt sonst die langen Röhrenknochen zu bevorzugen.

Das Vorhandensein einer Höhle wäre für jene Diagnose nicht erforderlich: ein Wirbelkörper bricht bei stärkerer Höhlenbildung zusammen; wir könnten die starke Volumenverminderung in unserem Falle auf einen solchen Zusammenbruch beziehen. Vielleicht wäre von diesem Gesichtspunkt aus zu erklären, wie die Patientin vor etwa 10 Jahren nur mühsam gehen konnte, auf Gesäß und Rücken fiel, wie darauf Schmerzen im Rücken auftraten, das Gehen aber wieder leichter von statten ging; die Übersetzung dieser klinischen Daten in pathologisch-anatomische Sprache könnte lauten: Bildung einer Höhle oder auch eines weichen Tumors (cf. unten die Hypothese Öhlers) im Wirbelkörper mit leichter Vortreibung der hinteren Wandung derselben

in den Rückenmarkskanal, Druck auf das Rückenmark, Zusammenbruch der Höhle bei dem Fall mit leicht vorstellbarem Zurücktreten der Vorwölbung, Befreiung des Rückenmarks von dem Drucke.

Aber wie kam es zur Bildung des Hohlraums? Eine Hypothese läßt dieselben durch Schwund der Septen aus einer ursprünglich kavernösen Neubildung entstehen. Nehmen wir dies an, so könnte sich nach dem Zusammenbruch von neuem kavernöses Gewebe gebildet haben, die Lücken in dem zusammengebrochenen Wirbel ausfüllend, mit Weiterwuchern in den Brustkorb und den Wirbelkanal durch die Bruchstellen in der ehemaligen Höhlenwandung.

Auffallend wäre dann nur, daß die zunächst gebildeten kavernösen Maschen Neigung zu Schwund ihrer Septen hatten, während die uns vorliegenden sehr zahlreichen Bilder nirgend ein Konfluieren der Räume zeigen, im Gegenteil die Gewebsbalken sich teilweise gerade durch ihre Dicke auszeichnen —, eine kaum anzunehmende Änderung in der Wachstumstendenz der Neubildung. Außerdem bleibt die Frage nach der Herkunft der kavernösen Geschwulst unbeantwortet.

Nach Volkmann entstehen die Knochenaneurysmen infolge von traumatischer Ruptur eines Gefäßes, das austretende Blut soll sich gleichsam eine Höhle wühlen; indessen bemerkt Öhler mit Recht, daß die Knochengefäße doch zu klein seien, als daß der aus ihnen austretende Blutstrom so starke Zerstörungen hervorzurufen imstande wäre; es müßten im Anschluß an Frakturen solche Krankheitsbilder entstehen, was jedoch nie beobachtet ist.

Öhler denkt sich diese eigentümliche Geschwulstart aus einem hämorrhagischen Myeloidsarkom entstanden, in welchem der Blutstrom die zelligen Elemente ausgewaschen hat; letztere gehen bei diesem Prozeß infolge der relativen Gutartigkeit dieser Sarkomart und der im Blut gegen Neoplasmazellen vorhandenen Alexine (Öhler begründet diese Anschauung des Näheren) zu Grunde.

Stellen wir uns vor, daß es auf diese Weise zur Höhlenbildung in unserem Wirbel kam; Zusammenbruch der Höhle und ein Bluterguß in den erkrankten, teilweise zerstörten Wirbel-

körper sowie in den Rückenmarkskanal und das subpleurale Fettgewebe wäre die Folge gewesen.

Von hier aus können wir uns mit Hilfe der neuen Hypothese Pilzers über die Genese der kavernösen Angiome unsern Befund konstruieren. Nach ihm entsteht ein Kavernom dadurch, „daß primär, nach Ruptur von Gefässen, es zu freien Blutergüssen in das Gewebe kommt, und daß sekundär von diesem Gewebe, als Reaktion auf den Reiz, die dem Hämatom zunächst liegende Bindegewebszellschicht sich in die vielfach besprochene Endothelwand verwandelt, mit dieser den Bluterguß von allen Seiten umgibt und so eine Kaverne bildet.“ Daß es zu einer Blutung kommt, und daß das Blut nicht, wie gewöhnlich, resorbiert wird, erklärt Pilzer durch die Annahme einer angeborenen Entwicklungsstörung eines bestimmten Gewebsbezirkes, eine Hypoplasie der Gewebselemente“, infolge deren sich bei denselben „eine mangelhafte Elastizität, eine leichte Zerreißlichkeit, eine geringere Neigung zur Restitutio ad integrum und schließlich eine geringe Resorptionsfähigkeit“ vorfände.

Eine Ursache für die Blutung haben wir in der Annahme des Zusammenbruchs des Wirbels, im übrigen müßten wir für den Wirbel, das subpleurale sowie das epidurale Fettgewebe jene Disposition annehmen, — eine gewiß sehr willkürliche Annahme.

Betrachten wir zunächst Stellen, an denen wir freie rote Blutkörperchen im Gewebe fanden. Im Wirbel lagen die Blutungen vielfach gerade in der Umgebung von zerbrochenen Spongiosabälkchen, — wir besprachen solche Bilder bereits genauer —; wie erwähnt, können wir nicht sicher entscheiden, ob wir nicht Kunstprodukte vor uns haben, andererseits fanden wir auch Blutpigment als Residuen früherer Blutungen, sodaß das Gewebe einige Resorptionskraft besitzen muß.

Aber nehmen wir an, die Blutungen würden allmählich in Kavernen eingeschlossen; daß allenthalben im Wirbel, bald vereinzelt, bald in größerer Zahl, bald dicht gedrängt, jene verschieden großen Bluträume mit ihren mannigfaltigen Formen entstünden, kann man sich schwer vorstellen. Daß gar die zahlreichen kapillarartigen Bildungen unter der Pleura auf diesem, was die Wachstumsrichtung angeht, ziellosem Wege entstanden wären,

scheint ganz ausgeschlossen. Zwar nimmt Pilzer eine Ektasie der Kapillaren an und als deren mittelbare Folge die Blutungen — dagegen eine Kapillarneubildung — wie wir sie finden, ist bei ihm nicht vorausgesetzt. Könnte vielleicht das der Dura aufgelagerte Gewebe nach dieser Hypothese entstanden sein? Das Blutpigment ist hier an manchen Stellen so reichlich, daß über das Schicksal früherer und auch der von uns gefundenen Blutungen kein Zweifel sein kann. Für einige Bilder wäre wohl eine Bindegewebswucherung infolge Organisation von aufgelagertem Blut anzunehmen, speziell an der Außenfläche des inneren Durablattes an den oben beschriebenen verdickten Stellen.

Die unter der Pleura liegenden Elemente der Neubildung sind endlich, wie erwähnt, durch jene Hypothese ebenfalls nicht zu erklären. Es handelt sich hier um massenhafte neugebildete Kapillaren, teilweise mit Ausbuchtung der Wandung.

Unseres Erachtens repräsentieren diese Bilder die periphere Wucherungszone der Geschwulst. Daß die zarten Gefäßchen leicht zerreißlich sind, beweist das Blutpigment auch in diesem Gewebe, beweisen die frischen Blutungen, die später ähnliche Residuen würden hinterlassen haben. Auch im Knochen fanden wir noch reichliche kapillarartige Bildungen; jene Partie, die wir bei der Beschreibung zunächst als gewucherte Durakapillaren ansprachen, würden wir jetzt auch als einen Teil der Neubildung betrachten: Kapillaren, die zwischen die Duralamellen eingedrungen sind, ein Vorgang, den man sich um so leichter vorstellen kann, als die Dura durch den prominierenden kranken Wirbel sicherlich mechanisch lädirt und somit eine Eingangspforte für die Neubildung geschaffen wurde. Die Abspaltung der Duralamelle erklärt sich so durch Einwuchern der Neubildung.

Lassen wir das kavernöse Angiom gleich anfangs im Wirbel entstehen, verzichten also auf die Annahme einer Hohlraumbildung und des Einbruchs der Höhle vor Entstehung jener Geschwulst, so würde an den obigen Ausführungen über die Hypothese Pilzers im wesentlichen dadurch nichts geändert.

Eine etwaige frühere Höhle müßte eine sehr gleichmäßige Ausbreitung gehabt haben, um die regelmäßige Konfiguration verständlich erscheinen zu lassen, die der kranke Wirbel nach dem Zusammenbruch darbietet. Mikroskopisch sind zwar Zeichen

eines früheren Zusammenbruchs, wie Entwicklung von Bindegewebe und stärkere Knochenneubildung, nicht zu sehen, doch könnte die Entwickelung des kavernösen Gewebes hier einen hindernden oder zerstörenden Einfluß ausgeübt haben.

Können wir also eine ursprüngliche Hohlraumbildung nicht mit Sicherheit ausschließen, so dünkt uns doch am wahrscheinlichsten die Annahme einer primären Entstehung eines kavernösen Angioms, das, sehr allmählich wachsend, die Spongiosabälkchen zum Schwund brachte, die Grenzen des Wirbelkörpers überschritt, und auch die Zwischenwirbelscheibe, wie wir sahen, nicht schonte. Die Verkleinerung des Wirbelkörpers würde sich durch ein langsames Zusammensinken desselben erklären. Bei einem Sturz vor 10 Jahren mag eine etwas größere, durch die Angiomentwickelung zerstörte Partie eingebrochen sein.

Die Pilzersche Hypothese möchten wir für unseren Fall nicht annehmen; unser Befund scheint uns mit Sicherheit auf einen aktiven Wachstumsprozeß schließen zu lassen. Wir erinnern hier an die Virchowsche Auffassung, der zwei Stadien in der Entwicklung kavernöser Geschwülste annimmt, „ein Stadium der Gefäßbildung, und ein Stadium der Erweiterung der Gefäße und ihrer Umbildung in Hohlräume."

Was zunächst die Gefäßneubildung angeht, so haben wir unter der Pleura in der Nähe des kranken Wirbels eine Wucherungszone vor uns, die an Deutlichkeit nichts zu wünschen übrig läßt. Um das abnorme Wachstum der Gefäße zu erklären, führen wir die Hypothese von Ribbert an: „Bei der Bildung des Gefäßsystems entwickelt sich ein Gefäßast nicht in normaler Weise, sondern unter Mithülfe einer kleinen Menge angrenzenden Bindegewebes selbständig für sich." Ein derartiger, dem physiologischen Zellverbande nicht eingefügter Gefäßast würde als Geschwulstkeim anzusehen sein. Es handelt sich freilich bei Ribbert um Hautangiome, die gegen die Umgebung abgegrenzt sind, und er betrachtet das die Abgrenzung besorgende Bindegewebe als zum Tumor hinzugehörig, nicht etwa als ein Reaktionsprodukt des Nachbargewebes. Aber ebenso, wie nach dieser letzteren, von Ribbert nicht geteilten Auffassung, das umgebende Bindegewebe nur auf einen von der Geschwulst ausgeübten Reiz hin wuchern könnte, so muß vielleicht auch

jenen, dem physiologischen Gewebe nicht eingefügten Bindegewebskomplex ein gewisser Reiz treffen, damit die Abkapselung der Bluträume durch Entwicklung desselben möglich werde, ein Reiz, der von dem umgebenden Gewebe müßte ausgelöst werden — vielleicht war das Knochenmark, Periost und Fettgewebe hierzu nicht geeignet, hatte das Periost infolge der Wirbelerkrankung an Widerstandskraft verloren, sodaß den andringenden Kapillaren der Durchtritt erleichtert wurde.

Andererseits könnte die Tendenz zur Kapselbildung in jener Bindegewebspartie selbst liegen — wir könnten dann nur konstatieren, daß eine solche in unserem Falle nicht vorhanden war, oder daß die Wachstumsenergie der sich neubildenden Gefäße jene Tendenz überwog.

Vielleicht erklärt sich von diesem Gesichtspunkte aus die wechselnde Gutartigkeit oder Bösartigkeit der kavernösen Angiome — unsere Geschwulst würde entschieden zu den bösartigen zu zählen sein.

Zweitens hätten wir zu fragen, wie die Gefäßerweiterungen zu stande gekommen sind. Man könnte unter Verzicht auf entwicklungsmechanische Momente dieselben einfach auf die Wachstumstendenz der Neubildung zurückführen — unter Anlehnung an die Auffassung Ribberts. Oder aber man könnte sagen, daß abnorme Kapillar- und Gefäßwandungen, wie wir sie in dem Tumor anzunehmen hätten, auf normalen Druck abnorm reagieren müssen, — sich ausweiten. Jedoch kann es sich deshalb nicht um bloße Ausweitung handeln, weil bei diesem Vorgang die Wandungen verdünnt, zuletzt sogar durchbrochen werden müßten, was in unserem Tumor nur ausnahmsweise der Fall war; eine Bindegewebsentwicklung muß also auf alle Fälle mit jener hypothetischen Erweiterung Hand in Hand gehen. Man könnte denken, der Vorgang der Erweiterung liefere den Entwicklungsreiz für das Bindegewebe, jedoch scheint es uns das Näherliegende, mit Ribbert rein endogene Wachstumsbedingungen anzunehmen.

In kasuistischer Hinsicht ist nur weniges anzuführen.

Ein Angiom, das von einem Wirbel ausging, das sich zwischen Knochen und Dura ausgebreitet hatte, erwähnt Gerhardt; die pathologisch-anatomische Diagnose hatte v. Reck-

linghausen gestellt; es handelte sich um einen 23jährigen Mann. Vom Beginn der ersten Krankheitserscheinungen bis zum Tode verliefen 5 Jahre. Weitere pathologisch-anatomische Daten existieren nicht.

Zum Schlusse danke ich meinem verehrten früheren Chef, Herrn Professor Dr. E. Kaufmann, herzlichst für die Überlassung des Themas und die gütige Förderung der Arbeit. Ferner aber schulde ich Herrn Prof. Kaufmann besonderen aufrichtigen Dank für die Anfertigung der Abbildungen 1 und 2. Die Abbildung 3 verdanke ich Herrn Dr. M. Auerbach.

Literatur.

Kaufmann: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. 1901.
Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. 1887.
Thoma: Lehrbuch der allg. Patholog. Anatomie. 1894.
Schlesinger: Beiträge zur Klinik der Rückenmarks- und Wirbeltumoren. 1898.
Virchow: Onkologie. Bd. III.
Ribbert: Lehrbuch der Patholog. Histologie. 1896.
Derselbe: Bau, Wachstum und Genese der Angiome nebst Bemerkungen über Cystenbildung. Dieses Arch. 151, III. 1897.
Bouisson: Considerations sur quelques tumeurs pulsatiles des os. Thèse de Paris 1857.
Gentilhomme: Recherches sur la nature des tumeurs pulsatiles des os. Thèse de Paris 1863.
Richet: Recherches sur les tumeurs vasculaires des os etc. Archiv général de med. 1864. Vol. II,
Oehler: Über das sogen. Knochenaneurysma. Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 37.
Lücke: Angioma ossificans in der Highmorshöhle. Deutsche Zeitschr. für Chir. Bd. 30.
Nauwerk; Über einen Fall von centralem hyperplast. Kapillarangiom des Oberschenkels. Dieses Archiv. Bd. 111.
Moltrecht: Über Osteoaneurysma. Diss. Jena 1869.
Hildebrandt: Über multiple kavernöse Angiome. Deutsche Zeitschr. für Chir. Bd. 30.
Lammers: Angioma ventriculi simplex. Diss. Greifswald 1893.
Voigt: Zwei Fälle von Angioma cavernosum. Diss. Greifswald 1893.
Schmieden: Bau und Genese der Leberkavernome. Dieses Arch. Bd. 131, Heft 3.
Lilienfeld: Über die Entstehung der Kavernome in der Leber. Diss. Bonn 1889.

Pilzer: Zur Genese des Angioma cavernosum. Dieses Arch. Bd. 165. Heft 3.

Jores: Zur Kenntnis der Regeneration und Neubildung elastischen Gewebes. Zieglers Beiträge. Bd. 27.

Jores und Laurent: Zur Histologie und Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Zieglers Beiträge. Bd. 29. Heft 3.

Van Vleuten: Über Pachymeningitis haemorrhagica interna traumatica. Diss. Bonn 1898.

Laurent: Zur Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Diss. Bonn 1898.

Melnikow: Histolog. Untersuchungen über den normalen Bau der Dura mater und über Pachymeningitis interna. Zieglers Beiträge. Bd. 28. Heft 1.

v. Muralt: Über verschiedene Formen von Knochenresorption durch Metastasen maligner Geschwülste. Diss. Zürich 1901.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Fig. 1. Mittlere Partie der Brustwirbelsäule mit dem erkrankten 6. Brustwirbel. Natürliche Größe.

Fig. 2. Partie aus dem erkrankten Wirbel Syst. 4. Okul. 3 Hartnack.

Fig. 3. Dura mit Auflagerung des kavernösen Gewebes.

Virchows Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Bd. 172. (Siebzehnte Folge Bd. II.) Hft. 3.

XIII.

Über Transplantation von Tumoren.

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der Mc Gill University, Montreal, Canada.)

Von

Leo Loeb.

---

1. Über die Widerstandsfähigkeit ausgeschnittener Tumorstücke.

In einigen früheren Mitteilungen [1]) berichtete ich über die Ergebnisse von Serien von Transplantationen eines cystischen Sarkoms und eines Mischtumors, eines Sarkokarzinoms der Thyreoidea [2]). Schon in diesen früheren Arbeiten benutzte ich

[1]) On transplantation of Tumors, Journal of Medical Research, New series, Vol. I, No. I, 1901. b) Über Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weißen Ratte. Dieses Archiv, Bd. 167, 1902. c) Further investigations in Transplantation of Tumors. Journal of Med. Research, Vol. III, 1902. d) On the mixed tumors of the thyreoid; Am. Journal of the Medical Sciences, Febr. 1903.

[2]) In diesen Arbeiten beschrieb ich genau das Schicksal des transplantierten Tumors und des Tieres, in welches der Tumor transplantiert wurde. (Journal of Med. Research, Vol. I, page 31, Journal of Med. Research, Vol. III, page 48.) Ich machte genaue Angaben über erfolgreiche Injektion des Cystensaftes in die Peritonaealhöhle der Tiere (Journal of Med. Research, Vol. I, 1901, page 31. „Six times cystic fluid of the tumor was injected into the peritoneal cavity of rats“). Ich besprach an mehreren Stellen auf das eingehendste, warum ich es für sehr wahrscheinlich halte, daß es sich

die Transplantationsmethode, um die Wachstumsbedingungen von Tumoren experimentell zu untersuchen, ferner um gewissen Fragen der Struktur von Tumoren näherzutreten.

Ich berichtete ferner[1]) über einige Versuche, die Grenze der Bedingungen kennen zu lernen, unter denen es noch möglich ist, durch Übertragung eines Teiles des Tumors in einem anderen Tiere eine Geschwulst hervorzubringen. Diese letzteren Versuche wurden nun inzwischen weiter fortgeführt, und es soll hierüber unter Erwähnung einiger früheren Ergebnisse berichtet werden. Zu diesen Versuchen diente teilweise der sarkomatöse Teil des thyreoidalen Mischtumors, hauptsächlich aber ein drittes Sarkom der Thyreoidea einer Ratte, welches, wie das erste Sarkom, Cysten enthielt.[2])

I. Versuche durch Transplantation auegeschnittener Tumorstücke, die bei 3—4° Celsius gehalten wurden, Tumorenentwicklung hervorzurufen. Velich[3]) gelang es, ein Sarkom erfolgreich zu übertragen, nachdem das Stück 24 Stunden außerhalb des Tieres (wohl bei Zimmertemperatur?) gehalten war. Zu den folgenden Versuchen diente der sarkomatöse Teil des Mischtumors. Häufig wurden in eine Ratte gleichzeitig zwei Stücke transplantiert.

a) Ein Tumor blieb 12 Stunden in einer toten Ratte bei Zimmertemperatur liegen. In drei Tiere werden Tumoren transplantiert. Zwei transplantierte Stücke wachsen,

b) zwei Stücke eines großen Tumors mit einem putriden

in allen Versuchen um eine erfolgreiche Übertragung von Tumorzellen und nicht etwa von Mikroorganismen ohne Tumorzellen handele, und gestützt auf die Versuche der Injektion des Cysteninhaltes erklärte ich es für wahrscheinlich, daß eine einzige transplantierte Zelle zur Tumorbildung genüge. Es mag auch darauf hingewiesen werden, daß die in diesem Archiv Bd. 167 erschienene Arbeit nur einen Teil der Ergebnisse dieser Versuche enthielt.

[1]) Further investigations ioc. cit.

[2]) Ich verdanke diesen Tumor, wie den ersten, der Güte des Herrn Professor Maximilian Herzog in Chicago. Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde zum Teil im Gratwick Research Laboratory in Buffalo im Sommer 1902 ausgeführt.

[3]) Alois Velich, Wiener med. Blätter, 1898, V. 45—46.

Kern im Centrum des Tumors werden 24 Stunden auf Eis gehalten; ein Stück bei Zimmertemperatur. Letzteres verursacht nur Eiterung. Aus den auf Eis gehaltenen Stücken entwickelten sich nach Transplantation drei Tumoren.

c) Stücke eines an einer Stelle ulcerierten Sarkoms zwei Tage auf Eis gehalten und in drei Ratten transplantiert, produzieren zwei Tumoren, ein im Thermostat bei 37° gehaltenes Stück bleibt wirkungslos.

d) Tumorstücke, die fünf Tage auf Eis gehalten waren, in vier Ratten transplantiert, produzieren drei Tumoren;

e) ein Tumorstück drei Tage bei nicht ganz konstanter Temperatur gehalten, wird erfolglos transplantiert;

f) es wurden im Sommer 1902 eine Reihe weiterer Versuche angestellt, in denen Teile von den aus dem dritten Sarkom abstammenden Tumoren verschieden lange Zeit, nämlich einen Tag bis 28 Tage bei etwas höherer Temperatur, etwa 10° Celsius gehalten wurden. Transplantation oder Injektion einer Suspension solcher Stücke in normaler Salzlösung waren insgesamt erfolglos, während die Kontrollstücke, die sofort übertragen wurden, in der Mehrzahl zur Tumorbildung führten. (In einem Falle waren z. B. von 5 Kontrolltransplantationen 4, in einem anderen Fall von 6 Kontrolltransplantationen 5 erfolgreich.) Die Ursache der Erfolglosigkeit dieser Versuche lag entweder in der etwas höheren Temperatur, bei der diese Stücke gehalten wurden, oder in dem Umstand, daß in diesem Fall kleinere Stücke transplantiert wurden, während ich schon in der früheren Versuchsreihe beobachtet hatte, daß die Größe der Stücke unter ungünstigen Bedingungen, nämlich wenn bakterielle Infektion der Stücke vorlag, von Bedeutung ist.

II. Einfluß des Erwärmens auf ausgeschnittene Tumorstücke.

Versuche zur Feststellung der Maximaltemperatur, denen Gewebe ausgesetzt werden können, ohne die Fähigkeit des Wachstums nach der Transplantation zu verlieren, liegen meines Wissens nicht vor. Es ist bei Sarkomen von besonderem Interesse, derartige Versuche anzustellen, da es von vornherein nicht sicher ist, daß hier dieselben Bedingungen vorliegen, wie bei der Transplantation gewöhnlicher Gewebe.

In diesen Versuchen wurden transplantierte Tumorenstücke

entnommen und entweder sofort mit sterilisierter 0,7 pCt. Kochsalzlösung zerkleinert und in sterilisiertem Gefäß auf dem Wasserbad erwärmt, oder auch das ganze Stück wurde erst erwärmt und dann als solches transplantiert, oder in Kochsalzlösung zerkleinert und injiziert. Stücke, die 40 Minuten auf 43—44 ° C. erwärmt waren, wuchsen, ebenso ein Stück, das 25 Minuten auf 43° und hierauf 15 Minuten auf 45° erwärmt war. Stücke hingegen, die 30 Minuten auf 45° erwärmt waren, sowie solche, die noch höherer Temperatur bis zu 50° während 30 Minuten ausgesetzt waren, wuchsen in keinem Fall. Im ganzen wurden 8 Versuchsserien angestellt, in denen Stücke verschiedener transplantierter Tumoren verschieden hohen Temperaturen ausgesetzt und in andere Ratten transplantiert wurden. Sieben Ratten wurden Tumorstückchen inokuliert, die 30 bis 40 Minuten auf 43° erwärmt waren. Vier dieser Ratten entwickelten deutliche Tumoren. Bei einer fünften war die Transplantation erfolglos. Bei einer weiteren entwickelte sich erst ein Tumor, dieser bildete sich aber später zurück. Bei einer anderen wurde bei der mikroskopischen Untersuchung nur ein kleines Knötchen gefunden. In keinem einzigen Fall entwickelte sich ein Stück, das während 30 Minuten einer höheren Temperatur als 43—44° ausgesetzt war, während folgende Resultate gleichzeitiger Kontrolltransplantationen mit demselben, aber nicht erwärmten Tumormaterial als Beispiele angeführt werden mögen. 18. April: von 2 Kontrollversuchen 1 erfolgreich. 27. Mai: von 6 Kontrollversuchen 5 erfolgreich. 29. Mai: von 4 Kontrollversuchen 3 erfolgreich. 13. Juni: von 6 Kontrollversuchen 2 erfolgreich.

Man hätte erwarten sollen, daß ein transplantiertes, vorher erwärmtes Stück entweder durch die Wärme völlig wirkungslos gemacht wird, oder falls dies nicht der Fall, daß die transplantierten Stücke unter den günstigen Umständen, unter denen sie sich in einer lebenden Ratte nach der Injektion befinden, in kurzer Zeit sich erholen und dann ebenso gut wachsen, wie die nicht erwärmten Stücke. Das war aber nicht der Fall. Alle die nach Transplantation vorher erwärmter Stücke sich bildenden Tumoren waren in ihrem Wachstum sehr geschwächt. Sie begannen bedeutend später als die

Kontrolltumoren zu wachsen, und dann war das Wachstum langsamer und kam nach etwa 5—8 Wochen scheinbar zum Stillstand. Es hat also eine Abschwächung der Kraft des transplantierten Stückes, Tumorbildung hervorzurufen, stattgefunden. Bei dreien dieser Tumoren wurde die Diagnose durch mikroskopische Untersuchung bestätigt.

III. Einfluß von Glyzerin auf ausgeschnittene Tumorstücke.

Stücke, die nach Exstirpation des Tumors 17—24 Stunden in reinem Glyzerin lagen (in dem Eisschrank oder bei Zimmertemperatur), wurden nach mehrstündiger oder auch nur kurzdauernder Auswaschung mit sterilisierter normaler Salzlösung in Tiere transplantiert. Die Stücke wurden gewöhnlich in normaler Natriumchloridlösung zerkleinert und diese Suspension subkutan und zuweilen auch intraperitoneal injiziert. Von 7 derartig injizierten Tieren entwickelte eines einen großen, ein anderes einen kleinen Tumor. In einem dritten Tier entstand intraperitoneal ein großer Tumor.[1]) In dem einen der beiden erfolgreichen Fall (7. Juli) entwickelten von 13 mit frischem Tumor inokulierten Kontrollratten 7 Tumoren. Von den 2 mit in Glycerin gelegenen Stücken inokulierten Tumoren wuchs eines, ein anderes nicht. Schon in früheren Versuchen, zu denen der Mischtumor der Thyreoidea diente, hatte ich Stücke vor der Transplantation in Glyzerin gelegt. Es konnten die Versuche damals nicht beendigt werden. Doch untersuchte ich in zwei Fällen Tumoren, die 7 und ½ Tag resp. in Glyzerin gelegen hatten und dann in eine Ratte transplantiert waren. Einen Tag nach der Transplantation starb die Ratte. Das Glyzerin, das in diesem Falle nicht genügend ausgewaschen worden war, scheint sehr giftig auf Ratten zu wirken. Mikroskopische Untersuchung der Stücke ergab, daß die Zellkerne teilweise eine unregelmäßige Anordnung des Chromatins zeigten, sonst war die Tumorstruktur gut erhalten. In dem kürzere Zeit der Glyzerin-

[1]) In diesem Fall ist die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, daß es sich um ein Tier handelte, das mit einem Tumorstück inokuliert war, welches 24 Stunden in Chloroformwasser lag. Eine zufällig stattgefundene Vertauschung der Käfige mochte stattgefunden haben.

wirkung ausgesetzten Tumor waren einige Mitosen vorhanden. Möglicherweise handelte es sich hierbei um eingewanderte Zellen.

Da die Zahl der positiven Versuche in diesem Fall nur gering ist, so sollen diese Ergebnisse vorläufig nur mit einer gewissen Zurückhaltung mitgeteilt werden, bis eventuell spätere Versuche eine Bestätigung bringen.

IV. Über das Wachstum ausgeschnittener Tumorstücke, welche in Kaliumcyanidlösungen lagen.

J. Loeb hat gezeigt, daß Eier von Arbacia statt in gewöhnlichem Seewasser, in Seewasser gelegt, dem soviel KCN zugesetzt wurde, daß es eine $\frac{1}{700}$—$\frac{1}{1000}$ Normallösung darstellt, sich länger befruchtungsfähig halten, als Kontrolleier im gewöhnlichen Seewasser. Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob Tumorstücke, Säugetieren entnommen, in solchen Lösungen außerhalb des Körpers gehalten, noch nach der Transplantation Tumorbildung bewirken. Cyankalium hat, wie bekannt, eine das Wachstum von Bakterien hemmende Wirkung. Ein Tumor, der, wie das in diesen Versuchen der Fall war, durch so viele Generationen von Tieren übertragen worden war, ist gewöhnlich nicht mehr frei von Infektion mit saprophytischen Organismen. Vielleicht war auch in diesen Fällen wie bei Arbacia-Eiern die hemmende Wirkung auf Bakterien größer, wie auf tierische Zellen. Acht Versuchsreihen wurden angestellt. In mehreren dieser Versuche wurden aber stark infizierte Tumoren verwendet, und in einigen anderen ergaben auch ohne dies die Kontrollversuche kein Resultat. In einem Fall wuchsen Kontrolltumoren, nicht aber die in KCN-Lösung gehaltene Stücke. In den beiden anderen Fällen, in denen Kontrollversuche positiv waren, wuchsen auch die in KCN-Lösung gehaltenen Tumoren. In einem Fall wuchs das transplantierte Stück, nachdem es vorher 24 Stunden in N/1000 KCN gehalten war. Von drei Kontrolltieren entwickelten zwei Tumoren, eines nicht. In dem zweiten Fall wurden vier Ratten mit einer Suspension zerkleinerter Tumorstückchen injiziert, die vorher 40 Stunden in einer N/700 KCN in 0,75 pCt. Na-Lösung auf Eis gestanden hatte. In diesem Versuch entwickelten drei Ratten Tumoren. In demselben Versuch ergaben von acht Kontrolltransplantationen sechs positive Re-

sultate. In diesem Fall war es wieder sehr deutlich, daß die vorbehandelten Stücke nicht so wirksam waren, wie die sofort transplantierten. Sie begannen einige Tage später zu wachsen und sie wuchsen langsamer.

2. Über den Einfluß von Bakterien-Produkten auf das Wachstum transplantierter Stücke.

Schon in früheren Arbeiten machte ich Angaben über das Wachstum von mit Bakterien infizierten Stücken. Transplantationsversuche mit von dem dritten Tumor abstammenden Tumoren ergaben eine weitere Bestätigung der früheren Resultate. Es zeigte sich,

a) daß Tumorstücke, die mit Bakterien so stark infiziert sind, daß später Ulcerationen des Tumors oder Koagulation der Cystenflüssigkeit erfolgt, Tumorbildung bewirken können,

b) daß, wenn die Infektion von Beginn ein gewisses Maß überschreitet, ein Wachstum nicht erfolgt;

c) daß von Tumoren, die an einer Stelle ulcerieren, häufig kleine wohlerhaltene Tumorknötchen abgeschnürt werden, die dann frei im umgebenden Bindegewebe liegen;

d) daß Tumorstücke zuweilen nach vorausgegangener Ulceration sich durch Ausstoßung des nekrotischen Teiles wieder schließen können, wobei öfters multiple, kugelförmige Knoten entstehen. Diese wuchsen dann gewöhnlich nicht weiter oder nur ganz langsam;

e) daß mit zunehmendem Wachstum des Tumors die im Innern des Tumors erfolgenden Absterbeerscheinungen der Zellen eine solche Zunahme des Wachstums von Bakterien bedingen können, daß das weitere Wachstum des Tumors völlig gehemmt werden kann.

3. Über die Injektion von Tumorsaft.

Durch Injektion von Cystensaft der von dem ersten cystischen Sarkom abstammenden Tumoren in die Peritonealhöhle von Ratten gelang es mir, in vier Fällen Tumorbildung hervorzurufen. Der zweite Tumor, ein Sarkokarzinom der Thyreoidea, enthielt keine oder nur kleine Cysten. In mehreren Fällen wurde auch hier die geringe Menge des Tumorsaftes injiziert, ohne daß dadurch Tumorbildung erzielt worden wäre. Der dritte

Tumor, über den hier berichtet wird, enthielt wieder große Cysten. Auch die transplantierten Stücke entwickelten Cysten. In mehreren Fällen wurden auch hier mehrere Kubikzentimeter Cystensaft in die Peritonealhöhle von Ratten injiziert, immer ohne Erfolg. Eine andere Tatsache dürfte zu diesem Versuchsergebnis in Beziehung stehen: In dem ersten cystischen Sarkom bildeten sich häufig nahe der Einführungsstelle von Tumoren in eine Tasche des subkutanen Gewebes oder bei Einführung in die Peritonealhöhle in der Muskulatur der Bauchwand isolierte Tumorknötchen. Der bloße einmalige Kontakt war hierzu offenbar genügend. In dem zweiten nicht cystischen Tumor kam Tumorbildung nach einmaliger Berührung während der Einführung eines Stückes nur ganz selten vor. Aber auch in dem dritten Tumor kam es kaum vor, obwohl dieser Tumor cystisch war. So ist experimentell die Tatsache festgestellt, daß verschiedene Tumoren von sehr ähnlichem Bau sehr verschiedene Fähigkeit der Kontaktinfektion haben. Diese Tatsache dürfte auch von praktischem Interesse sein. Es wurde von Chirurgen schon auf die Möglichkeit operativer Kontaktmetastasen hingewiesen; doch ist es natürlich schwierig, auf anderem als experimentellem Wege durch Transplantationsversuche desselben Tumors in viele Tiere die Infektionsfähigkeit[1]) verschiedener Tumoren zu vergleichen. Den Grund dieses verschiedenen Verhaltens können wir gegenwärtig noch nicht sicher angeben; ein Unterschied zwischen den beiden ursprünglichen cystischen Sarkomen bestand darin, daß in dem ersten Tumor im Inneren der Cysten nicht selten Zellen sich fanden, die in mitotischer Teilung begriffen waren. In dem zweiten cystischen Sarkom sah ich solche Zellen in Mitose im Inneren der Cysten nicht. Dieser Umstand mag vielleicht auch das verschiedene Resultat der Injektion von Cystensaft in den beiden Serien erklären.

4. Über die Injektion der Filtrate von in 0,7 pCt. Natriumchloridlösung zerriebenem Tumorgewebe.

Eine Frage von Bedeutung war es, ob es gelingen möchte, Tumorbildung zu erzielen nach Ausschaltung von Tumorzellen durch Filtration.

[1]) Der Ausdruck Infektion soll natürlich nicht aussagen, daß ein Mikroorganismus der Tumorentwicklung zu Grunde liegen muß.

Ich habe schon in meiner früheren Arbeit über Filtration von zerstoßener, in Kochsalzlösung aufgeschwemmter Tumorsubstanz durch Berkefeld-Filter berichtet. Das Ergebnis war negativ.[1]) Am 14. Mai 1902 wurde aus einem Tumor der dritten Serie ein Stück herausgeschnitten und mit 0,7 pCt. Kochsalzlösung und Kieselgur zerrieben. Sodann wurde diese Suspension durch ein Berkefeldfilter über Nacht filtriert. Am 15. Mai wurden in zwei Ratten je 5 ccm des Filtrates injiziert. Es entwickelte sich kein Tumor. Von 6 transplantierten Kontrollstücken wuchsen 4.

[1]) Die ersten Versuche der Injektion von Tumorsaftfiltraten in Tiere der gleichen Art führte ich 1899 bei mit Karzinom behafteten Rindern aus. Auch in diesen Versuchen entwickelten sich hiernach keine Tumoren. Gleichzeitig mit meinen letzten Arbeiten über Tumortransplantation führte Herr Professor Maximilian Herzog, in dessen Laboratorium der erste und dritte Tumor der Ratten gefunden wurde, und der mir auf meine Bitte in der freundlichsten Weise diese Tiere zur Fortsetzung meiner früheren Versuche überließ, mit dem dritten Tumor einige ähnliche Versuche aus und gelangte zu dem gleichen Resultate in Bezug auf die Leichtigkeit der Übertragung. Auch Herzog machte ohne Erfolg Filtrationsversuche mit dem Pasteurfilter. (On Tumor transplantation and inoculation. Journal of Med. Research, Vol. VIII, 1902.) Herzog beobachtete auch den das Tumorwachstum befördernden Einfluß der Schwangerschaft. Ich hatte im Anfang meiner Versuche ebenfalls einen Fall beobachtet, den ich in dieser Weise deutete; doch schien mir bei Fortsetzung meiner Versuche die Zahl der das Tumorwachstum beeinflußenden variablen Faktoren zu groß, als daß ich glaubte, diese Tatsache als gesichert annehmen zu können. Ich halte es jedoch für sehr wahrscheinlich, daß ein solcher Einfluß besteht. Einige Ergebnisse früherer Untersuchungen über das Vorkommen von Karzinom beim Rinde habe ich mit Herrn Dr. Jobson schon früher veröffentlicht. (Medicine, April 1900.) Da die Arbeit wenig bekannt geworden zu sein scheint, so möge hier kurz auf dieselbe hingewiesen werden. In einer wertvollen Zusammenstellung fand A. Sticker (A. Sticker, Krebs der Tiere, Berlin, Hirschwald, 1902) kürzlich, daß Karzinom im Gesichte beim Rinde sehr selten ist. Im Gegensatz hierzu fanden wir, daß in Amerika ein bestimmtes Gesichtskarzinom bei weitem der häufigste Tumor der Rinder ist, nämlich das von der Umgebung der Caruncula ausgehende Karzinom. Es entsteht diese Neubildung also dort, wo alle in das Auge geratenden Fremdkörper sich sammeln. Wir untersuchten genau die Ausbreitung und Metastasenbildung dieses Karzinoms,

In drei weiteren Versuchen wurden Suspensionen von mit sterilisiertem Sand zerriebenen Tumorstücken durch Filtrierpapier filtriert und in je 2, 4 und 3 Ratten injiziert. In allen Fällen war das Resultat negativ, während in Kontrollversuchen positive Resultate erlangt wurden Hingegen wurden, wenn die von dem allmählich sich bildenden Bodensatz sich trennende Flüssigkeit des in Kochsalzlösung zerriebenen Tumors Ratten injiziert wurden, einige positive Resultate erzielt. Wir sehen also, daß es auf die Implantation von Zellhäufchen oder eines mit den Zellhäufchen verknüpften Agens ankommt.

sein multiples Auftreten (in zwei Fällen: einmal gleichzeitig an beiden Augen, ein zweites Mal gleichzeitig an der Vulva und am Auge. Seither beobachtete ich noch zwei weitere multiple Karzinome, darunter einen Fall, in dem beide Nieren ergriffen waren.) Dieses Karzinom findet sich fast nur in über 7 Jahre alten Tieren, und zwar fast ausschließlich bei Kühen. In einigen wenigen Fällen fanden wir es in jungen Stieren. Den bekannten Beobachtungen von Behla über endemisches Vorkommen von Carcinom beim Menschen entsprechende Beobachtungen konnten wir auch beim Rinde machen; eine Farm mit gehäuftem Vorkommen von Augenkarzinom fanden wir in Wyoming. Später setzte ich diese Untersuchungen fort und untersuchte auch eine Reihe innerer Karzinome des Rindes. Zwei bemerkenswerte Beobachtungen, die ich hierbei machte, mögen hier nur kurz erwähnt werden. In dem von allen zur Beobachtung gekommenen am weitesten vorgeschrittenen Falle von Augenkarzinom einer Kuh war eine Stelle der Leber stark odematös verändert. Mikroskopisch fanden sich in vielen Gefäßen Zellhaufen, die vollständig solchen Zellen glichen, die ich erhielt, wenn ich dieses Karzinom für kurze Zeit in ein anderes Tier, z. B. ein Meerschweinchen transplantierte. Wir haben es hier offenbar mit der insbesondere von Lubarsch und Petersen in Betracht gezogenen Möglichkeit zu tun, daß viele metastasierte Tumorzellen zu Grunde gehen. In einem mikroskopisch untersuchten Fall eines Augenkarzinoms bei einem ganz jungen Stier fand ich, daß um die Tumorzellen an vielen Stellen von dem Bindegewebe Riesenzellen gebildet waren. Dies ist der einzige Fall von vielen untersuchten primären Augenkarzinomen, in denen ich einen solchen Befund erheben konnte. Die Tatsache, daß gerade hier der seltene Fall eines Augenkarzinoms bei einem jungen Stier vorlag, legte mir die Annahme nahe, daß es sich bei dieser Riesenzellenbildung um eine durch das jugendliche Alter des kräftigen Tieres bedingte stärkere (Abwehr) Reaktion des umgebenden Bindegewebes handeln möchte.

Es ist nach allen diesen Versuchen mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, daß irgend ein außerhalb einer Zelle existenzfähiger, durch Berkefeldfilter filtrierbarer Mikroorganismus die Ursache dieser Sarkome ist, wie derartige Mikroorganismen ja bei verschiedenen anderen pathologischen Prozessen eine Rolle spielen und nach den soeben publizierten Versuchen von Marx und Sticker[1]) solche Organismen das mit Epithelwucherung verbundene Epithelioma contagiosum des Geflügels verursachen.

Während ich die Übertragung der Tumoren in den früher mitgeteilten Serien so vornahm, daß ein Stück in eine durch eine Wunde eröffnete Gewebstasche oder in das Peritoneum implantiert wurde, nahm ich in dieser dritten Versuchsserie die Inoculation meist so vor, daß in 0,7 pCt. Natriumchloridlösung feinzerteilte Tumorstückchen direkt mit einer Spritze injiziert wurden. Die Erfolge bei diesem Verfahren waren zum mindesten eben so gut, wie früher.

5. Über die Injektion runder, hyaliner Körper, welche in außerhalb des Körpers gehaltenen Tumorteilen entstehen.

Hält man ausgeschnittene Teile des Sarkoms für mehrere Wochen in luftdicht geschloßenen Gefäßen, so sieht man nachher bei mikroskopischer Untersuchung unter anderen Produkten zerfallener Zellen oder Kerne runde, hyaline Körperchen verschiedener Größe. Diese Gebilde sind als Mikroorganismen gedeutet und mit der Ätiologie der Tumoren in Verbindung gebracht worden. In eine Anzahl von Ratten wurde eine Suspension solcher Gebilde mit Zelldetritus 4 bezw. 6 Wochen nach Ausschneiden des Tumors injiziert. Ein Teil dieser Stücke hatte während dieser Zeit auf Eis, ein anderer im Brütschrank gelegen. In keinem Fall entstand irgend eine entzündliche Reaktion oder eine Tumorbildung nach der Injektion. Bakterien waren in verschiedener Menge in dem injizierten Material vorhanden. Einige zur Injektion benutzten Stücke sahen ganz frisch aus, Fäulnisgeruch war bei den meisten nicht vorhanden. Auch die Ratten, die mit relativ gut präserviertem Material inokuliert wurden,

[1]) E. Marx und A. Sticker, Untersuchungen über das Molluscum contagiosum des Geflügels. Deutsche med. Wochenschr., Dezember 1902.

entwickelten keine Tumoren. Diese hyalinen Körper sind wahrscheinlich nichts als Zerfallsprodukte der Zellen resp. der Kerne oder Kernteile. Wir sahen schon früher, daß auch mit Bakterien infizierte Stücke noch Tumorbildung hervorrufen können. Die Anwesenheit von Bakterien, die nach der Injektion nicht im stande waren, eine entzündliche Reaktion hervorzurufen, wären kaum im stande gewesen, die Injektion von vielen hyalinen Körpern, wären diese wirklich tumorbildende Mikroorganismen gewesen, unwirksam zu machen.

6. Wir können aus diesen Versuchen folgende Schlüsse ziehen:

a) ein außerhalb von Tumorzellen lebender, durch Berkefeldfilter filtrierbarer Mikroorganismus ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht die Ursache der Sarkombildung bei der Ratte;

b) ein außerhalb von Tumorzellen lebender, dem Tuberkelbacillus ähnlicher oder zu den Blastomyceten gehöriger Mikroorganismns ist wahrscheinlich nicht die Ursache der Sarkombildung. Denn ein solcher Mikroorganismus würde wahrscheinlich durch ein halbstündiges Erwärmen auf 45° nicht völlig wirkungslos werden. Außerdem zeigt die genaue mikroskopische Untersuchung nicht infizierter Tumoren keinerlei Strukturen, die als Bakterien oder Blastomyceten[1]) zu deuten wären.

c) Es blieben nur noch folgende Möglichkeiten übrig: 1. Die Sarkombildung ist veranlaßt durch einen Organismus, der außerhalb der Tumorzellen lebt, aber eine ähnliche Empfindlichkeit schädlichen Eingriffen gegenüber zeigt, wie die Tumorzellen

[1]) In der Dermatitis blastomycetica, einer Hautaffektion, die hauptsächlich in den Vereinigten Staaten studiert wurde, liegt eine Erkrankung vor, die oft eine starke, an ein beginnendes Karzinom erinnernde Wucherung des Epithels zeigt. Hier sind nun die Blastomyceten sehr leicht mikroskopisch erkennbar. Daß es sich hierbei nicht um harmlose Parasiten handelt, zeigte ein Fall von Montgomery und Walker, in dem nach einer Auskratzung der affizierten Hautstelle sich in inneren Organen miliare Knötchen bildeten, die, wie ich bei mikroskopischer Untersuchung der Lunge fand, lediglich durch die Blastomyceten verursacht waren. Diese hatten jedoch in der Lunge nur entzündliche, nicht aber tumorartige Veränderungen hervorgebracht. Journal of Am. Med. Ass., April 5, 1902.

selbst. Das ist nicht wahrscheinlich, da der Organismus, wie aus den Filtrationsversuchen durch Filtrierpapier hervorgeht, eine den Umfang der roten Blutkörperchen überschreitende Größe haben müßte; solche Organismen aber mikroskopisch nicht sichtbar sind und die Injektion der hyalinen Körper Tumorbildung nicht bewirkte. Die weiteren Möglichkeiten wären, daß ein sehr kleiner, außerhalb der Tumorzellen nicht lebensfähiger dem Tumorwachstum zu Grunde liegt, oder der, daß ein bestimmter Entwicklungszyklus des Organismus besteht, und daß das Eindringen in den Körper in einem gewissen Stadium der Entwicklung erfolgt, während der Organismus in einem anderen Stadium die Zellen zur Proliferation veranlaßt, daß er von nun an keine Gewebszellen anderer Art infizieren könne, oder aber endlich, daß überhaupt kein Mikroorganismus als die Ursache der Tumorbildung vorliegt.

In den drei letztgenannten Fällen wäre die Möglichkeit der Hervorrufung von Tumoren durch Injektion von zellfreien, die als Mikroorganismen gedeuteten Gebilde enthaltenden Flüssigkeiten, wie sie von einzelnen Autoren angeblich erfolgreich ausgeführt wurde, ausgeschlossen. Weiterhin aber folgt aus diesen Versuchen, daß keineswegs ein gegen Kälte sehr empfindlicher Organismus die Ursache der Sarkombildung sein kann.[1]) Diese Schlußfolgerungen müssen durch weitere Versuche an anderen Tumoren geprüft werden. Da es möglich ist, die hier angegebene Versuchsweise auf andere Tumoren auszudehnen und in mancher Hinsicht zu erweitern, so sollen die oben angegebenen Ergebnisse noch nicht als definitiv aufgestellt werden. Es dürfte aber nicht ohne Wert sein, anzudeuten, nach welcher Richtung diese Untersuchungen hinweisen. Sollte sich später die Anwesenheit von Mikroorganismen mit Sicherheit ausschließen lassen, so würden diese Versuche einen Beitrag zu der Frage nach der Widerstandsfähigkeit überlebender Zellen liefern. Bisher ist durch die Untersuchungen von Wentscher, Grohé und einigen anderen nur soviel bekannt geworden, daß gewisse Zellen, wie Epithel und Periost, einige Tage nach dem Ausschneiden, nach Übertragung in den Tierkörper noch wachstumsfähig sind.

[1]) Ein solcher Organismus wird von Schüller angenommen.

7. Einige Versuche und Beobachtungen über die Struktur und das Wachstum von Sarkomen.

Experimentelle Übertragung von Tumoren kann nicht nur zur Untersuchung der Widerstandsfähigkeit ausgeschnittener Tumorstücke dienen, sondern dürfte sich auch als ein wertvolles Mittel zur Untersuchung einiger das Wachstum und die Struktur von Tumoren betreffenden Bedingungen erweisen. Untersuchen wir die Metastasen eines mit maligner Tumorbildung behafteten Individuums, so liegt gewöhnlich nur die erste oder zweite Generation von Tumorzellen vor, die Metastasierung erfolgte in dieselbe Person, es liegt daher die persönliche Prädisposition als ein unbekannter Faktor der Metastasenbildung vor, ferner ist das Alter und die Verbreitungsweise der Metastasen unsicher. Es verhält sich anders mit experimentellen Übertragungsversuchen. Beim Karzinom benutzten schon Hanau und Jenny die Transplantationsmethode zur Untersuchung des Wachstums dieses Tumors. Sie untersuchten die Bildungsweise des Stromas zwischen den Karzinomzellen und wiesen das Wachstum der Tumorzellen aus sich heraus nach. Beim Sarkom liegen die Verhältnisse schwieriger, da hier Bindegewebszellen zwischen andere Bindegewebszellen transplantiert werden. Es mögen hier einige Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen hierfür zusammengefaßt werden. Weitere Angaben, insbesondere über die Beziehungen der Tumorzellen zu den Gefäßen, finden sich in den früheren Arbeiten.

I. Über Konstanz und Variabilität in der Struktur von Sarkomen.

Die dritte Versuchsserie der Übertragung von Tumorstücken, die von einem einzigen Tumor abstammten, bestätigte und erweiterte die früher gewonnenen Tatsachen. In allen drei Serien hatten in dem ursprünglichen Tumor Bindegewebszellen in oder nahe der Thyreoidea ein sarkomatöses Wachstum angenommen. Die Art des Wachstums ist in diesen drei Fällen ein etwas verschiedenes. Im ersten und dritten Sarkom wächst das Cytoplasma der Tumorzellen stark an und bildet dann unter gleichzeitigen Auflösungsprozessen (Vakuolisation) Fasern, die sehr vergänglich sind. Die Auflösung solcher cytoplasmatischer Gebilde samt den Kernen findet auf eine gewisse Strecke hin gleich-

zeitig statt, so daß Cysten entstehen. Im zweiten Fall wachsen die Zellen heran, ohne eine so bedeutende Menge von Cytoplasma zu bilden, wie die Zellen in dem ersten und dritten Sarkom. Sehr bald verwandelt sich in dem zweiten Tumor ein Teil des Cytoplasmas in Fasern, die widerstandsfähiger sind, wie in den beiden anderen Fällen. Doch behalten auch hier die Sarkomzellen die Fähigkeit einer gewissen Wachstumsvariation ebenso wie andere Bindegewebszellen und können, nicht selten auch in geringem Grade, ähnliche Auflösungsprozesse zeigen, ohne aber so große oder regelmäßige Cysten zu bilden, wie im ersten und dritten Fall. In dem zweiten Sarkom schwinden gewöhnlich die Zellen und Intercellularsubstanz bleibt übrig. Doch auch zwischen den Zellen des ersten und dritten Tumors bestehen kleine Unterschiede. Die die Cysten begrenzenden Zellen des ersten Sarkoms sind gewöhnlich regelmäßiger, mehr epithelartig angeordnet, wie die des dritten Tumors. Auch werden in dem ersten Sarkom die Zellen häufig größer. In den Cysten finden sich in dem ersten Sarkom nicht selten Mitosen, was ich im dritten Tumor nie beobachtete. Wir haben es also hier mit quantitativen Wachstumsunterschieden zu tun. Die Variationen der einzelnen Tumoren, als Kurven dargestellt, würden sich zum Teil decken. Auch in einem mit einem malignen Tumor behafteten Individuum finden wir gewöhnlich, daß die Struktur der Metastasen der des ursprünglichen Tumors mehr oder weniger gleicht. Es handelt sich hier aber meist um die erste Generation von Zellen, die in ein anderes Organ desselben Individuums übertragen werden, also denselben Einflüssen der Körpersäfte ausgesetzt sind, wie die ursprünglichen Zellen. In diesen Versuchen handelt es sich um Übertragung in viele aufeinanderfolgende Generationen und in sehr verschiedene Individuen, und dennoch bleiben diese quantitativen Wachstumsunterschiede in den drei Serien bestehen. Dies beweist natürlich durchaus nicht, daß Tumorzellen nur die Fähigkeit haben, so zu wachsen, wie es in der Tat geschieht, sondern es beweist, daß irgend ein chemisches oder chemisch-physikalisches Agens quantitativ oder qualitativ in jedem der drei ursprünglichen Tumoren verschieden ist, daß dieses jedoch durch viele Generationen hindurch seinen Charakter bewahrt.[1])

[1]) Schon in einer früheren Arbeit (Further investigations in transplantation of tumors loc. cit.) wies ich darauf hin, daß die Zellen treffende,

Von Interesse sind aber auch die Variationen, die eintreten können. Wir finden zuweilen Knötchen, in denen die Intercellularsubstanz besser ausgebildet ist. Dies ist oft in den ersten beiden Wochen des Wachstums der Fall, oder auch zuweilen in der Nähe einer ulcerierten Stelle des Tumors. Bakterielle Infektion führt Nekrose von Tumorteilen herbei, die im Anfang oft mit Pyknose des Kernes einsetzt. Es tritt sodann wahrscheinlich eine Koagulation des intracellularen Eiweißes ein. Wenn diese Degeneration vorhanden ist, finden wir auch Thrombosen in den Gefäßen. Ob die oft wohl durch Infektion herbeigeführten Thrombosen die nächste Ursache der Tumornekrose sind, konnte nicht sicher entschieden werden.

Auch in der dritten Serie von Transplantationen blieben oft die um Gefäße liegenden Zellen besser erhalten, als andere, doch tritt hier die Abhängigkeit der Zellen von den Gefäßen nicht in dem Maße in der resultierenden Struktur der Tumoren hervor, wie in den ersten Serien. *Es kann jedoch auf Grund der beiden ersten Serien festgestellt werden, daß der nutritive Einfluß einer Gefäßkapillare auf die umgebenden Tumorzellen sich ungefähr auf ein Gebiet von $\frac{3}{8}$ mm auf beide Seiten des Gefäßes erstreckt.*

Die in der ersten Serie in zwei Fällen beobachteten Variationen der Tumoren von Spindelzellsarkom zu Tumoren mit dem ausgeprägten Bau eines Endothelioms wurden in den beiden zweiten Serien nicht gefunden. *Trotzdem muß auf Grund der in der ersten Serie erhaltenen Variationen der Schluß gezogen werden, daß wenigstens ätiologisch eine scharfe Scheidung zwischen Sarkomen vom Charakter des Spindelzellensarkoms und des typischen Endothelioms nicht möglich ist. Variationen dieser Tumoren sind durch diese Transplantationen experimentell nachgewiesen.*

II. Über das Wachstum der Sarkome.

Die Wachstumskurve der transplantierten Tumoren der dritten Serie war ungefähr die gleiche, wie die der beiden ersten.

in dem Zellinnern selbst oder in der Nähe der Zelle vor sich gehende Veränderungen chemischer oder physikalisch-chemischer Natur die letzte Ursache des Tumorwachstums sein müssen.

Gewöhnlich starben die Tiere anämisch nach zwei bis drei Monaten, wie das schon für die früheren Serien angegeben wurde. Diese Tiere wurden in manchen Fällen dadurch geschwächt, daß, wenn das Sarkom eine gewisse Größe überschritt, Verletzung und Ulceration der Tumoren eintrat. Es ließ sich auch hier feststellen, daß eine Latenzzeit im Wachstum der transplantierten Tumoren nicht besteht. Nach noch nicht zwei Tagen nach stattgefundener Inokulation waren die peripherischen Tumorzellen in deutlicher mitotischer Vermehrung begriffen. Neue Kapillaren waren zu dieser Zeit bereits zwischen den Tumorzellen vorhanden, alte Gefäße waren durch Gerinnsel verschlossen. Da in dieser Serie meist nur ganz kleine Tumorstückchen injiziert wurden, so war hier die Schrumpfung der centralen Tumorzellen geringfügig, und es ist nicht unmöglich, daß eine Erholung des kleinen geschrumpften Bezirkes später eintrat. Später konnte hier auch auf Serienschnitten der nekrotische Teil nicht mehr gefunden werden. War das injizierte Stückchen infiziert, so war natürlich die Leukocytenansammlung beträchtlich, an solchen Stellen war keine Wucherung der peripherischen Zellen vorhanden. Zwölf und vierzehn Tage nach der Transplantation fand sich in nicht infizierten Knötchen keine nekrotische Stelle im Centrum des Tumors; in der Peripherie waren die Tumorzellen auf eine beträchtliche Strecke in das umgebende Gewebe vorgedrungen und hatten dasselbe teilweise teilweise zerstört.

In Bezug auf das Vordringen der Tumorzellen können wir drei Typen unterscheiden: 1. Sarkomzellen dringen vor als große typische Tumorzellen unter Entwicklung von wenig Intercellularsubstanz. Das findet zuweilen beim Eindringen in Muskel und Fettgewebe statt. 2. Die Tumorzellen dringen in umgebendes dichtfaseriges Bindegewebe vor. Die Bindegewebsfasern zwischen den Tumorzellen werden allmählich aufgelöst. Hier besteht die Spitze des Tumors nur scheinbar aus dichterem Bindegewebe, in Wirklichkeit liegt derselbe Fall vor wie bei 1. 3. Sehr häufig besteht die Spitze des in Bindegewebe, Muskel, Fettgewebe vordringenden Tumors aus etwas kleineren Zellen zwischen denen mehr Intercellularsubstanz entwickelt ist. Zwischen den Fasern liegen zuweilen Mitosen großer

(Tumor)Zellen. Weiter nach dem Centrum zu werden allmählich die Zellen größer, Mitosen werden zahlreicher und Erweichung findet statt. Dieser dritter Modus ist schwierig zu deuten. Liegt hier eine Variation des Tumorgewebes selbst vor, oder veranlaßt das umgebende Gewebe durch Bildung von Bindegewebe, das sich mit dem Sarkomgewebe mischt, diesen Charakter des vordringenden Tumors? Eine Mischung der Sarkomzellen mit Zellen des umgebenden Gewebes kommt natürlich vor und ist besonders deutlich bei Mischung mit in dem Fett liegenden Mastzellen festzustellen. Diese nach der Peripherie hin allmählich stärker werdende Bildung von Intercellullarsubstanz war besonders ausgeprägt an der der Muskelschicht und dem Peritonaeum zugekehrten Seite subkutaner Cysten, welche nach Injektion von Tumorstückchen entstanden. An dieser Seite befand sich gewöhnlich eine viel dichtere Masse von Gewebe, wie an der gegenüberliegenden der Haut zugekehrten Seite. Die Untersuchung von Stücken desselben Tumors in verschiedenen Tieren zu verschiedenen Zeiten nach der Transplantation dürfte ein günstiges Objekt abgeben, um der Frage näher zu treten inwieweit verschiedene Reaktion des umgebenden Gewebes gegen den vordringenden Tumor auf Verschiedenheit der Reaktionsstärke desselben Gewebes verschiedener Individuen beruht[1]. In der weitaus größten Zahl der Fälle dieser dritten Serie von Transplantationen zeigte das Muskelgewebe der verschiedenen Tiere keine progressiven Veränderungen (Kernwucherungen). Die Muskelfasern wurden oft durch die vordringenden Zellen in kleine Stücke zerlegt, worauf sie granulär zerfielen. Das Fettgewebe zeigte häufig keine Reaktion. In einigen Fällen jedoch war in demselben eine starke Wucherung von Zellen verschiedener Größe und Form vorhanden, insbesondere war dies der Fall, wenn Teile des vordringenden Tumors mit einer geringen Zahl von Bakterien infiziert waren. Vielleicht war die Reaktion des Fettgewebes unter diesen Umständen durch bakterielle Toxine bedingt. Eine Infiltration mit Häufchen von kleinen Rundzellen in der Peripherie des Tumors fand sich dort, wo eine deutliche Bindegewebskapsel

[1] Eine solche individuelle Verschiedenheit der Reaktion liegt vielleicht in dem oben erwähnten Fall von Riesenzellenbildung in dem Orbitalkarzinom des Stieres vor.

um den Tumorknoten vorhanden war; die Anwesenheit dieser Zellen scheint daher direkt oder indirekt mit der Wucherung von Bindegewebe in Verbindung zu stehen. Wo der Tumor in Muskel oder in Fettgewebe vordrang, fehlte meistens diese kleinzellige Infiltration. Sie war sehr stark in Fällen, in denen ein Tumorknötchen aufgehört hatte zu wachsen. Eine solche Ansammlung von keinen Rundzellen findet sich auch gelegentlich unterhalb von Cysten, welche durch transplantiertes Epithel gebildet werden, wobei gleichzeitig ein Zugrundegehen der untersten Epithelreihen stattfinden kann[1]).

Über das kontinuierliche Wachstum des Sarkoms.

Petersen wies nach, daß die scheinbar isolierten Karzinomnester kontinuierlich durch Tumorgewebe verbunden sind. In einem Fall, in dem sich viele kleine Sarkomknötchen an der kleinen Kurvatur des Magens einer Ratte befanden, fand ich auf Serienschnitten, daß alle oder fast alle Knötchen durch oft dünne Züge von Bindegewebszellen (wahrscheinlich Tumorzellen) verbunden waren; es lag also auch in diesem Fall ein im wesentlichen kontinuierliches Wachstum des Tumors vor, das an einzelnen Stellen zu Knötchenbildung führte. Es kommt aber auch in anderen Fällen zur völligen Abschnürung von Tumorzellen, sodaß isolierte Knötchen entstehen können.

Über das Verhalten von Tumorknötchen, deren Wachstum zum Stillstand gekommen ist.

Schon in einer früheren Arbeit (Dieses Archiv Bd. 167, S. 187—188) machte ich Angaben über das Verhalten von Tumorknötchen, die zu wachsen aufgehört hatten. Es fand sich, daß in solchen eine bedeutende mitotische Zellvermehrung lange Zeit fortbestehen kann, obwohl keine Vergrößerung des Knötchens erfolgt. Der Zellvermehrung muß also ein verstärkter Zellschwund entsprechen. Die Zellen waren in diesen Fällen kleiner. Ich untersuchte in der dritten Serie ein Knötchen, das vor 2½ Monaten sich gebildet und dann zu wachsen aufgehört hatte; es war kaum erbsengroß. Hier fanden sich typische, große

[1]) Über das Wachstum des Epithels. Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 13.

Tumorzellen im Innern. Hämorrhagien waren vorhanden. Auch hier fanden sich viele Mitosen, welche zuweilen unregelmäßig (multipolar) waren. In der Peripherie lag eine starke Bindegewebsmembran mit vielen Häufchen kleiner uninukleärer Zellen. Dieser Befund beweist die Möglichkeit, daß selbst nach Monaten im Innern solcher Knötchen ohne äußeres Wachstum eine sehr aktive Zellwucherung vor sich gehen kann. Durch Versuche habe ich schon früher gezeigt, daß durch Ausschneiden eines Stückes aus einem solchen Tumor, oder durch Transplantation eines solchen ausgeschnittenen Stückes wieder starke Vergrößerung des Tumors erfolgen kann.

In der dritten Serie[1]) von Tumortransplantation wurden auch andere als Kontaktmetastasen beobachtet. Schon die Ratte, in der der ursprüngliche Tumor gefunden wurde, entwickelte nach einigen Monaten eine Metastase in der Iliacalgegend. Später konnte ich 12 Tage nach Injektion von Tumorsuspension in die Peritonaealhöhle, ein typisches Tumorknötchen im Innern der Leber nachweisen, ohne daß die mikroskopische Untersuchung eine vorausgegangene, etwa bei der Injektion stattgefundene Verletzung der Leber zeigte.

III. Über phagocytäre Tätigkeit der Sarkomzellen.

Auf die phagocytäre Tätigkeit von Tumorzellen ist bereits von anderen Untersuchern hingewiesen worden. Es konnte in den hier berichteten Versuchen häufig beobachtet wenden, daß die Sarkomzellen in Bluthäufchen (Hämorrhagien waren in diesen Tumoren nicht selten) eindrangen und ein oder sogar mehrere rote Blutkörperchen in ihren Zellleib aufnahmen. Es kam auch vor, daß eine Tumorzelle in der Vakuole einer anderen einge-

[1]) Der letzte erfolgreich transplantierte Tumor der dritten Serie gehörte wahrscheinlich der 12. Generation an. Eine Stammtafel der Tumoren wurde gegen das Ende der Arbeit nicht mehr geführt, da die Angabe der genauen Anzahl der Transplantationen für die hier beschriebenen Versuche unwesentlich ist, und durch gleichzeitige Transplantation von Tumoren derselben Generation in viele Ratten, eine Komplikation eintrat. Gegen Ende des Sommers 1902 waren die Tumoren alle infiziert. Eine weitere Transplantation gelang nun nicht mehr. In den beiden früheren Serien betrug die Anzahl der Generationen 40 resp. 8.

schlossen war. Es kommen so ähnliche Bilder zu stande, wie ich sie für den atretisch werdenden Graafschen Follikel des Meerschweinchens beschrieb[1]). Hier schließen in den Follikelraum wandernde Zellen, zu Grunde gehende Follikelzellen in ihren Zellleib ein. Die Phagocyten schwellen in der Follikelflüssigkeit auf und werden vakuolär. Nicht selten erscheinen mehrere Kerne statt eines großen bläschenförmigen Kernes. Bei diesen Follikelphagocyten konnte nun nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß sie eingewanderte uninukleäre Leukocyten darstellten. In diesen Sarkomen können wir mit Sicherheit feststellen, daß die sarkomatösen Bindegewebszellen selbst ganz dieselben Veränderungen zeigen, wie die Follikelphagocyten. Dies weist darauf hin, daß wahrscheinlich auch im Follikel Bindegewebszellen der Theca interna oder vielleicht auch erhaltene Granulosazellen phagocytisch tätig sein können. Isoliert in einem Bluthaufen liegende Tumorzellen zeigen zuweilen Mitosen.

8. Es ist ein wichtiges Problem, unter welchen Umständen Transplantationen von Geweben gelingen. Über die Bedingungen, unter denen Transplantationen von Tumoren erfolgreich sind, liegen noch kaum Untersuchungen vor. Die Zahl der mitgeteilten erfolgreichen Transplantationen ist relativ sehr klein. Bis vor kurzem war vielfach die Ansicht geltend, daß erfolgreiche Transplantation von Sarkomen bisher erfolglos war. Und auch jetzt noch wird das Gelingen von Transplantationen von manchen als ein ausnahmsweises Vorkommen angesehen. Die hier mitgeteilten und andere von Herzog, Jensen, v. Leyden und Blumental mitgeteilten Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die Möglichkeit der Tumortransplantation eine viel größere ist, wie bisher angenommen wurde. Mir selbst mißlang die Transplantation eines Karzinoms einer Ratte und einer Maus. Warum einzelne Tumoren leicht übertragen werden können, andere nicht, ist eine Frage von großem Interesse. Ebenso, ob ein Unterschied in der Übertragbarkeit von Sarkomen und Karzinomen besteht. Ich glaube nach den mitgeteilten Versuchen annehmen zu können, daß Sarkome sich wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle leicht übertragen lassen, wahrscheinlich leichter wie Karzinome.

[1]) On progressive changes in the ova in mammalian ovaries. Journal of medical Research I. S. 41. 1901.

9. Eine weitere Frage von Bedeutung ist die nach der Latenzzeit übertragener Tumoren. Für die Sarkome ließ sich nachweisen, daß keine Latenzzeit (das ist die Zeit nach der Inokulation, während der noch kein Wachstum des Tumors wahrnehmbar ist) besteht. In ähnlicher Weise war bei der Karzinomübertragung von Hanau keine oder nur eine unbedeutende Latenzperiode vorhanden. Sehr beträchtlich war diese hingegen in den von Moreau ausgeführten[1]) Transplantationen. Es dürfte wohl für die Ätiologie der Tumoren von Bedeutung sein, diese Latenzperiode genau kennen zu lernen.

10. Transplantationsversuche ermöglichen es ferner, die individuelle Prädisposition für das Wachstum von Tumoren zu bestimmen. Zwei Arten von Prädisposition müssen unterschieden werden: 1. die Prädisposition, welcher es möglich macht, daß Gewebszellen das beschleunigte Wachstum von Tumorzellen annehmen. Über diese Art von Prädisposition können Transplantationsversuche vorläufig keinen Aufschluß geben. 2. Die Prädisposition, die es für Tumorzellen ermöglicht ihr Wachstum fortzusetzen. Eine solche Prädisposition ist für die Metastasenbildung von Tumoren verantwortlich gemacht worden. Die drei Serien von Tumortransplantationen, über die hier berichtet wurde, zeigten, daß die große Mehrzahl aller Individuen einer Spezies das Wachstum eines jeden transplantierten Stückes gestattete, solange der Tumor noch nicht infiziert war. Also dieser Faktor kann für derartige Tumoren, wie die in diesen Versuchen benutzten, nicht wesentlich sein. Hier müßten die meisten unter günstigen Bedingungen gebrachte Tumorzellen Metastasen hervorbringen, und wenn das nicht der Fall ist, so liegt der Grund wahrscheinlich darin, daß Gefäße nicht günstig für das Wachstum dieser Zellen sind. Doch mag auch diese zweite Art von Prädisposition nicht ganz ohne Bedeutung sein, da ich ebenso wie M. Herzog zuweilen trotz mehrmals wiederholter Transplantation nicht im stande war, in gewissen Tieren Tumorentwicklung hervorzurufen. Doch auch für diese Frage sind bei der Mannigfaltigkeit der Bedingungen noch weitere Versuche nötig. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Tatsache,

[1]) H. Moreau sur la transmissibilité de certains Neoplasmes. Archiv de Médicins exp. 1894.

die auf einen nicht unwesentlichen Unterschied zwischen dem Tier, welches den ursprünglichen Tumor besitzt und den Tieren, in die derselbe übertragen wird, hinweist. In dem ersteren fand a) Tumorwachstum in allen drei beobachteten Fällen langsamer statt, wie in den transplantierten Stücken. b) Während die Tiere, in welche Tumoren erfolgreich transplantiert wurden, oft, aber nicht immer von ihren Tumor durch Ausschälung desselben befreit werden konnten, gelang dieses in keiner der drei Ratten, welche den ursprünglichen Tumor besaßen. Hier fand nach der Operation im ersten und dritten Fall multiple lokale Rezidivbildung statt, und in dem zweiten Fall war die Infiltration des umgebenden Gewebes so weit vorgeschritten, daß der Tumor nicht exstirpiert werden konnte.

11. Eine wichtige, durch Transplantationsversuche zu lösende Frage ist, ob die Virulenz von Tumorzellen im Laufe successiver Inokulationen erhalten bleibt, oder sogar gesteigert werden kann. Solange keine Infektion stattgefunden hat, wird die Virulenz der Tumorzellen nicht geringer. Später (nach eingetretener Infektion) nimmt die Virulenz ab. Transplantationsversuche in Tiere derselben Art sind weiterhin von Bedeutung für Immunisationsversuche, wie sie kürzlich von Jensen[1]) und von v. Leyden und Blumenthal[2]) veröffentlicht wurden.

12. Ein weiteres Resultat der Tumorentransplantation ergibt sich bei der Vergleichung der Transplantation gewöhnlicher Gewebe mit der Transplantation der als Tumor wachsenden Gewebe. Im ersten Fall erhält man in Bezug auf Tumorbildung ein völlig negatives Resultat, im zweiten lassen sich mit Leichtigkeit viele Generationen hindurch fortwuchernde Zellen weiter überpflanzen. Das beweist, daß, wenn die Gewebsverlagerung erwachsener Gewebe für die Tumorentwicklung überhaupt in Betracht kommt (was unwahrscheinlich ist), dieselbe nur einen unwesentlichen Faktor darstellen kann.

[1]) Citiert nach Referat in Stickers Karzinomliteratur, Bd. VI. 1902.

[2]) Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung. Deutsche Med. Wochenschr. 1902.

Auch M. Herzog hatte solche Versuche begonnen, und ich hatte sie im Anfange meiner Untersuchungen geplant, war aber verhindert worden, dieselben anzuführen.

13. Von Bedeutung ist schließlich die nur durch viele Generationen fortgesetzte Transplantationen zu erweisende Tatsache, daß Gewebszellen eine das Leben des individuellen Tieres lang überdauernde Lebensfähigkeit haben können, und daß Zellen, die unter gewöhnlichen Bedingungen degenerieren würden, nach Transplantation neue Generationen von Zellen erzeugen können. Dies gilt zum Beispiel in der ersten Versuchsserie für die im Cysteninhalt sich befindenden Zellen, die in andere Tiere injiziert wurden. Diese Folgerung hat allerdings zur Voraussetzung, daß es sich bei der Transplantation von Tumoren um Inokulation von Tumorzellen handelt; eine Annahme, die ja nach den Ergebenissen dieser und anderer Transplantationsversuche zum mindestens sehr wahrscheinlich ist.

XIV.

Über die Persistenz von Drüsenkanälen in der Thymus und ihre Beziehung zur Entstehung der Hassallschen Körperchen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität zu Straßburg i. E.)

Von

A. Schambacher.

(Hierzu Taf. XII.)

Trotzdem zahlreiche Untersuchungen in neuerer Zeit über die Thymusdrüse angestellt worden sind, ist doch ein wesentlicher Fortschritt in der Erkenntnis ihrer Natur und ihrer Bedeutung für den Organismus nicht zu verzeichnen. Bei allen diesen Untersuchungen waren es einerseits die sogen. konzentrischen oder Hassallschen Körperchen, welche das Hauptinteresse erregten, anderseits aber die Frage, ob der Zentralkanal der Thymus, der von manchen früheren Autoren beschrieben wurde, in Wirklichkeit existiert. Von allen späteren Autoren konnte ein solcher Kanal nicht nachgewiesen werden. Daher gilt heute die Thymus fast allgemein als ein Organ, das in die Gruppe

der Lymphdrüsen, somit zu denjenigen Drüsen, die keinen Ausführungsgang besitzen, gerechnet werden muß.

Betreffs des Wachstums der Thymus ist es allgemein anerkannt, daß das Organ zur Zeit der Geburt voll ausgebildet ist, bis zum zweiten Lebensjahre etwa weiter wächst, sich aber dann zurückbildet und als thymischer Fettkörper während des ganzen Lebens bestehen bleibt.

Über die Funktion der Drüse ist nichts Sicheres bekannt. Was zunächst die für die Thymus so überaus charakteristischen konzentrischen Körperchen betrifft, so werden dieselben zuerst von Hassall angeführt und deshalb von Henle als Hassallsche Körperchen bezeichnet. Hassall selbst beschrieb sie als aus konzentrischen Lamellen bestehende zellige Gebilde, die mit zahlreichen Kernen versehen und für „Mutterzellen“ zu halten seien. Über ihre Entstehung und die Art und den Ort ihrer Bildung herrschen die verschiedensten Ansichten. Virchow stellt sie in ihrer Genese mit den konzentrischen Kankroidkörperchen auf eine Stufe. Ecker läßt sie aus Drüsenzellen durch Umwandlung und konzentrische Agglomeration hervorgehen und unterscheidet einfache und zusammengesetzte Gebilde.

Nach Kölliker und ebenso nach Jendrassik bilden sie sich durch schichtweise Umlagerung eines nicht zelligen Materials um Drüsenzellen. His und andere wiederum lassen die Hassallschen Körperchen nur aus Zellen entstehen, und zwar die einen aus Drüsenzellen, die anderen aus Epithelzellen und Bindegewebszellen. Eine von diesen Anschauungen ganz verschiedene Erklärung gibt Afanassiew. Nach ihm stammen die konzentrischen Körperchen von Gefäßendothelien ab, und zwar in der Weise, daß die Endothelzellen der Kapillaren und kleinen Venen an Volumen zunehmen, sich teilen und durch fortschreitende Wucherung schließlich das ganze Gefäßlumen ausfüllen; dabei findet gleichzeitig eine Abschnürung der Gefäße in kleinere Abschnitte statt. Als das Endresultat dieser Endothelverdickung erscheint dann die konzentrische Anordnung. Zum Beweis für die Abstammung von Blutgefäßen wird das häufige Vorkommen von roten Blutkörperchen innerhalb solcher Wucherungen angeführt. Entgegen dieser Ansicht erklären Stieda

und His die Hassallschen Körperchen als Überreste der ursprünglich epithelialen Anlage der Thymus, nachdem es ihnen, ebenso wie Kölliker, gelungen war, nachzuweisen, daß die Thymusdrüse nicht, wie bisher angenommen wurde, von dem mittleren Keimblatt, sondern von den hinteren Teilen der dritten oder vierten Kiemenspalte abstamme, also epithelialen Ursprungs sei.

Von den Hassallschen Körpern sagt Stieda, daß sie den Eindruck machen von verhornten Epithelzellen. His bezeichnet sie sogar direkt als echte Epidermoidalbildungen und schließt aus dieser Verhornung, daß die Thymusdrüse zum Teil aus dem Ektoderm hervorgehe. Gegen die behauptete epitheliale Natur der konzentrischen Gebilde spricht sich Ammann aus und läßt sie auf zweifache Weise zu Stande kommen. Die eine Art sei aus Reticulumzellen entwickelt, die andere Art ginge aus vergrößerten Lymphkörperchen mittelst einer kolloiden Entartung des Protoplasmas und des Nucleus hervor. Die Behauptung Afanassiews, die Hassallschen Körperchen entständen durch Endothelwucherung der Gefäße — eine Ansicht, die übrigens schon früher von Cornil und Ranvier ausgesprochen wurde, indem sie einen direkten Zusammenhang der Körperchen mit der Gefäßwand aufstellten — wurde in neuerer Zeit von Sultan und von Renaut zurückgewiesen, weil sie ebensowenig wie andere Forscher irgend einen Zusammenhang mit Gefäßen nachweisen konnten.

Renaut bezeichnet ebenfalls die Hassallschen Körperchen als Reste der ursprünglich epithelialen Anlage des Organs, das er in gleicher Weise wie His aus dem Ektoderm hervorgehen läßt, indem er die konzentrischen Körperchen ebenfalls für Hornkugeln ansieht.

Nach Ebner geht die Bildung von Epithelperlen oder Hassallschen Körperchen in der Weise vor sich, daß von zusammenhängenden Epithelmassen, die sich in der Marksubstanz der Drüse finden, durch einwuchernde Leukocyten einzelne kleine Gruppen abgedrängt und nun rein mechanisch in kuglige Haufen zusammengepreßt werden, nachdem vorher meist eine in Degeneration befindliche Epithelzelle als Centrum einer solchen Perle aufgetreten ist.

Die erst vor kurzem von Nußbaum und Machowski über die Thymus der Teleostier veröffentlichten Untersuchungen greifen allerdings wieder auf Afanassiew zurück. Auch sie lassen die hyalinen lamellären Körperchen durch Wucherung von Gefäßendothel entstehen und stellen dabei eine ganze Reihe von Entwicklungsstadien derselben auf, von der beginnenden Endothelverdickung bis zur ausgesprochenen konzentrischen Schichtung. Das Vorkommen zahlreicher Blutkörperchen innerhalb der konzentrischen Körperchen wird wiederum als ein Beweis für die Abstammung von Blutgefäßen angeführt.

Was den Zentralkanal oder Ausführungsgang der Thymusdrüse anbetrifft, so findet sich die erste präzisere Mitteilung bei Friedrich Arnold. Dieser fand bei einem 8 Wochen alten menschlichen Embryo eine Thymus, die noch ziemlich hoch außerhalb der Brusthöhle gelegen war und nach oben zwei Gänge hatte, welche an der Stelle, wo sich der Kehlkopf bildet, hervorkamen. Nach dem Aufschneiden der Trachea waren deutlich zwei kleine Öffnungen zu sehen, die dem Ursprung der Gänge entsprachen. „Diese Gänge, sagt Arnold, schwinden schon früh und zwar von oben nach unten; denn an einem zehn Wochen alten Embryo sah ich nur Rudimente von ihnen, die sich gegen die Luftröhre nach oben erstreckten."

Ferner haben noch manche andere Autoren einen Zentralkanal beschrieben, so Simon, Cooper, Ecker, Gerlach, Köllicker, His u. a., jedoch ohne anzuführen, daß das betreffende Gebilde die erforderliche epitheliale Wandauskleidung besessen hätte. Die meisten dieser Höhlen und Kanäle sind wohl als Kunstprodukte aufzufassen, wie sich aus der Behandlungsart der Präparate schließen läßt; so bläst der eine Luft ein, der andere macht Stichinjektionen, wieder ein anderer präpariert aus dem lockeren Thymusgewebe einen Kanal frei und dergl.

Über einen Ausführungsgang der Thymus berichtete in neuerer Zeit ein italienischer Autor, Versari. Derselbe fand bei einem 29jährigen Manne einen Gang, der vom oberen Ende der sonst normalen Thymus zwischen Carotis dextra und Trachea verlief, bedeckt von den Musc. sternothyreoideus und sternohyoideus dextri zu der Glandula thyreoidea, dann umbiegend in der Furche zwischen dem rechten Rand der Trachea und dem

Oesophagus, woselbst er nach einem Verlauf von einem halben Centimeter blind endigte. Die Wand des Kanals bestand aus fibrillärem Bindegewebe mit einzelnen elastischen Fasern und reichlichem Fettgewebe, Epithel war nirgends zu finden. Versari hält diesen Kanal für einen Rest des primitiven Thymusschlauches.

Ferner beschreibt Sultan einen Schlauch mit hohem Cylinderepithel, den er in der Thymus eines neun Wochen alten Kindes, und zwar im Thymusparenchym gelegen, beobachtete, außerdem in der Thymus eines Erwachsenen an zwei Stellen ein Gebilde, das einen aus einer einfachen Zelllage gebildeten Ring darstellte, welcher sich von dem ihn umschließenden Fettgewebe losgelöst hatte und mit klumpigen kolloiden Massen erfüllt war. Sultan wagt jedoch nicht zu entscheiden, „ob dies wahrscheinlich als Querschnitt eines cylindrischen Rohres aufzufassende Gebilde in loco entstanden, oder ob es als ein Rest der embryonalen, epithelialen Anlage aufzufassen ist, oder ob man es für den versprengten Keim eines drüsigen Organs — vielleicht Schilddrüse? — halten muß.“

In seinem „Traité h'histologie pratique, T. II“ bringt alsdann Renaut die Beschreibung von Kanälen aus der Thymus eines dreimonatlichen menschlichen Foetus. Diese Kanäle stellen sich teils als Abschnitte von epithelialen Gängen dar, welche mit hohen Zellen ausgekleidet, im Bindegewebe bis an das Thymusparenchym heranreichen und sich hier verlieren. Renaut bezeichnet diese Kanäle als Reste der ursprünglich epithelialen Anlage des Organes; er fügt dabei hinzu, daß solche epitheliale Gebilde immerhin selten sind, da man oft zahlreiche Schnitte anfertigen muß, um einige zu finden. Es handelt sich bei diesen Gängen offenbar um Reste des Zentralkanals der Thymus, doch scheinen diese Befunde Renauts bis jetzt nur wenig beachtet worden zu sein. So sagt z. B. Ebner in Köllikers Gewebelehre 1899, „daß es durch die modernen Härtungs- und Schnittmethoden zweifellos festgestellt ist, daß ein Zentralkanal in dem ausgebildeten Organ nur als ein Kunstprodukt zu betrachten ist, das infolge der eigentümlichen Beschaffenheit der Marksubstanz leicht entstehen kann.“ Ebner giebt etwas weiter unten an, „daß in der Thymus, wie schon Remack wußte, wirkliche mit

Flimmerepithel ausgekleidete Hohlräume vorkommen, die jedoch als besondere seltene Bildungen wohl auf eine abnorme Entwicklung der ursprünglich hohlen Thymusanlage zurückzuführen sind.“ Ferner bemerkt Ebner, daß reihenartig an einander geschlossene Hassallsche Körperchen und Epithelballen ausfallen und so einen Zentralkanal vortäuschen können.

Aus dieser kurzen Zusammenfassung der Litteraturangaben über Befunde eines Zentralkanals der Thymusdrüse geht hervor, daß in mehreren Fällen Gebilde epithelialer Natur gefunden wurden, die offenbar als Drüsenkanäle anzusehen sind. Gestützt darauf, nehmen auch viele das Bestehen eines Thymuskanals an und gehen von der von Köllicker, His, Stieda u. a. nachgewiesenen Thatsache aus, daß die Thymus aus der dritten und vierten Kiemenspalte hervorgehe, mithin epithelialen Ursprungs sei. Unklar bleibt es jedoch, wie sich anstelle dieser eigentlichen epithelialen Drüse späterhin das lymphadenoide Gewebe entwickelt, ferner warum in späterer Zeit ein austretender Drüsengang nicht mehr vorhanden ist, sodaß alsdann im gewöhnlichen Sinne von einer Sekretion nicht mehr die Rede sein kann. Manche Autoren zählen allerdings die Thymus zu den Organen mit innerer Sekretion und reihen sie mit Rücksicht auf ihren den Lymphdrüsen ähnlichen Bau und das Fehlen des Ausführungsganges in das lymphatische System ein. Renaut z. B. bezeichnet sie, so wie sie sich zur Zeit der Geburt darstellt, als echte Lymphdrüse, da er durch Injektion eines Gemisches von Osmium-Pikrinsäure und Argentum nitricum zahlreiche kleine Lymphsinus im interstitiellen Bindegewebe erhalten hat; diese waren zu Netzen geordnet und mit Hohlräumen in Verbindung, welche durch die bindegewebigen Septen verliefen und bis in die Lappen hineinreichten. Renaut hebt allerdings hervor, daß der Thymus die für die übrigen Lymphdrüsen chrakteristischen perifollikulären, unter der äußeren Kapsel leicht nachzuweisenden Lymphsinus vollständig fehlen.

Anlaß zu den nun folgenden Untersuchungen bot der auffällige Befund an einer Thymus, den Herr Prof. v. Recklinghausen bei der Sektion des 4jährigen Knaben Al. T. erhob. Die hierauf bezügliche Stelle aus dem Sektionsprotokoll lautet: „Thymus sehr groß, sehr stark lappig; die einzelnen Lappen

sind ausgezeichnet durch zahlreiche gelbweiße Punkte. Dadurch ist es möglich, die Thymus weit hinauf zu verfolgen, und zwar geht am Hals an der linken Seite ein fadenförmiger Fortsatz fast bis zur Höhe des Schildknorpels empor; rechts reicht die Thymus kaum über den Rand des Manubrium sterni hinauf. Größte Länge 10 cm, größte Breite 5 cm, größte Dicke 2 cm." Zeit seines ganzen Lebens hatte der Knabe ganz eigenartige Erscheinungen dargeboten; es waren während der langen Beobachtungszeit mannigfache Entwicklungsstörungen zu Tage getreten; zuletzt derartige Erstickungsanfälle, daß eine Tracheatomie indiziert war; aber noch während der Operation erfolgte der Tod. Mit Rücksicht auf diese Besonderheiten teile ich einen Auszug des Sektionsprotokolls hier mit:

Die Haut des Gesichts und der Lippen zeigen bläuliche Färbung. Stirn sehr breit, Nasenrücken eingesunken. Schädel sehr kurz: Längendurchmesser 155, Breitendurchmesser 141 mm. An der Außenseite des Schädels, besonders an den Scheitelbeinen, treten zahlreiche vaskuläre Streifen hervor. Die Stirnnaht ist erhalten. Beide Kranznahthälften springen etwas vor. Stirnnaht und Sagittalnaht bilden noch die Fontanelle, die rechts 2 mm im Durchmesser beträgt, während ihr sagittaler Durchmesser in der linken Hälfte 7 mm, ihr frontaler 12 mm beträgt, und durch eine nachgiebige, sehnige Stelle bezeichnet ist. Das sehr große, 1220 g schwere Gehirn zeigt starke Hyperämie der Rinde. Arachnoidea an der Basis, namentlich am großen Lymphsinus vor der Pons sehr derb und fest. An der Convexität, besonders an der Kante der linken Großhirnhemisphäre, bestehen weiße Trübungen und Verdickungen. Das Ependym der Ventrikel ist etwas dick. Der linke Seitenventrikel ist 10 cm lang, ebenso der rechte, der lateral starke Verwachsungen der Ventrikeldecke mit dem Corpus striatum aufweist. Striae acusticae fehlen. Zirbel groß und gelblich. An der Hypophysis keine Veränderung wahrzunehmen. Die inneren Schneidezähne stehen schief, sodaß sie die äußern etwas überdecken.

Am Hals eine 2 cm lange Tracheotomiewunde, die 2½ cm oberhalb des Manubrium sterni aufhört und durch den Isthmus der Schilddrüse hindurch geht. Kein kräftiges Fettpolster; die Fettmassen sind auffällig dottergelb. Diastase der Musc. recti abdominis auf 1½ cm. Ziemlich starke Hühnerbrust, die am deutlichsten ist über dem untern Rand des Sternum, das hier stark vorspringt. Der Thorax ist auffällig lang. Rippenknochen sehr fest und platt, kein Rosenkranz. Das subpleurale Gewebe ist auffallend stark gelb. Im Herzbeutel leicht gelbliches klares Serum. Das Herz ist groß; der rechte Ventrikel etwas eingesunken, der linke Ventrikel ist weit, enthält ebenso wie die großen Gefäße flüssiges Blut.

Im Mediastinum anticum liegt gelbes Fettgewebe. Die Halslymphdrüsen und die Drüsen des hintern Mediastinum sind sehr groß. Sehr viele Follikel am Pharynx, weichen Gaumen und Zungenbasis. Die Tonsillen ragen vor und sind weißlich zerklüftet. — Milz mißt 8 : 4½ : 3 cm, zeigt große Follikel, ist derb und blutreich. Beide Nebennieren sind sehr platt und etwas kurz. Die Nierebecken etwas groß und die Papillen auffallend weiß. Der linke Ureter ist weit. Colon ascendens ist sehr beweglich, hat am Coecum ein 8½ cm langes Mesocolon. Die Dünndärme sind ungemein lang. Die Drüsen des Ileocoecalstrangs sind ziemlich groß, dagegen zeigen Lumbal- und Inginualdrüsen keine besondere Vergrößerung.

Beide Lungen sind durchsetzt von zahlreichen miliaren, bronchopneumonischen Herden, doch nirgends Verkäsung, auch nichts von Tuberkeln wahrzunehmen. Die Bronchien sind in beiden Lungen weit und enthalten weißliche, eitrige Flüssigkeit. Große Bronchialdrüsen, namentlich an der Bifurkation, doch auch hier nirgends Verkäsung. Zahneindrücke an der Zunge. In der Trachea kein besonderer Inhalt, nur weißlicher Schleim in geringer Menge. Hinter dem linken Processus vocalis eine kleine Öffnung in der Schleimhaut, so groß, daß sie gerade den Kopf einer feinen Sonde aufnimmt und denselben vorschieben läßt über den oberen Rand des Ringknorpels bis unter die Oesophagusschleimhaut und in den Kehlkopf bis 1½ cm oberhalb des untern Randes des Ringknorpels; diese Höhle ist sehr umfangreich. Die Choanen sind ungemein eng. Das Rachengewölbe ist sehr fest auf den Knochen durch sehniges Gewebe angeheftet. Die Rachenmandel ist sehr groß. In den Choanen und in der Nasenhöhle liegen dicke, schleimige Massen, doch keine Membran. — Auf dem Körper des III. Halswirbels springt median ein 5 mm hoher, knöcherner Vorsprung vor. Becken und Wirbelsäule zeigen keine besondere Krümmung.

Nur der rechte Hoden ist im Hodensack, der linke dagegen liegt im obern Teil des Inguinalkanals und ist klein, 11 mm lang, während der rechte 12 mm lang ist. Stark entwickelte Peyersche Plaques im Dünndarm, besonders in der Nähe der Ileocoecalklappe, und recht große Follikel im Colon ascendens.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Thymus zeigte sich, daß die Vergrößerung des Organs zum Teil bedingt war durch die Anhäufung von enorm reichlichen Hassallschen Körperchen, die in ihrer Größe wechselten, von den kleinsten bei schwacher Vergrößerung eben noch sichtbaren bis zu solchen, die dem bloßen Auge als die angeführten gelb-weißen Punkte erschienen, und Stecknadelkopfgröße erreichten. Die Form der Körperchen war durchweg rund oder oval. Manchen großen saßen kleinere runde wie Knospen, oder ovale wie Sprossen auf. Mitunter war auch ein solcher Sproß in lauter kleine, rundliche

Körperchen zu zerlegen, die durch Gewebsbrücken von einander getrennt waren, sodaß das ganze dann perlschnurartiges Aussehen annahm.

Eine deutlich konzentrische Schichtung war nur an den kleineren und kleinsten Gebilden zu erkennen. Neben den kleineren zweifellosen Hassallschen Körperchen fanden sich auch innerhalb des Parenchyms Bildungen vor, die, von derselben Größe, wie jene, ebenfalls eine konzentrische Schichtung aufwiesen und im Centrum der Schichtung rote Blutkörperchen enthielten. In ihrem Aussehen zeigten diese Gebilde große Ähnlichkeit mit Hassallschen Körperchen und waren auch mit letzteren, zumal bei schwächerer Vergrößerung, leicht zu verwechseln. Daß jedoch solche erythrocytenhaltige Gebilde keine Hassallschen Körperchen waren, ließ sich leicht feststellen. Bei Anwendung der Weigertschen Elastin-Färbung sah man deutlich an der Grenze zwischen der konzentrischen Schichtung und den Erythrocyten elastische Fasern hervortreten, außerdem war die konzentrische Streifung ohne Mühe als Gefäßwand zu erkennen. Es handelte sich demnach um mit Blut gefüllte kleinere Gefäße, um Arterien, deren Elastica interna durch die Elastinfärbung deutlich geworden war. Manche von diesen Gefäßen zeigten auch Endothelwucherung und entsprachen in ihrem Aussehen denjenigen Abbildungen, welche die Vertreter der Theorie von der Bildung der Hassallschen Körperchen aus Gefäßendothel wiedergeben. Doch konnte ich einerseits nirgends eine Schichtung der gewucherten Endothelien feststellen, anderseits wurden in den Hassallschen Körperchen rote Blutkörperchen nicht gefunden. Ein auffälliges Verhalten war jedoch an den Hassallschen Körperchen, insbesondere an den größeren, zu konstatieren. Es fiel nämlich auf, daß die Thymuszellen, welche die Körperchen als relativ schmale Zone (Fig. 1, Taf. XII) rings umsäumten und mit der um benachbarte Gebilde gezogenen Ringzone zusammenhingen, nicht bis dicht an die hyalinen Massen heranreichten, daß vielmehr zwischen Thymusgewebe und hyalinen Körpern ein Spaltraum vorhanden war, durch den beide scharf von einander getrennt wurden. Als Grenze des Spaltraums gegen die Thymuszellen hin ließ sich eine Epithelschicht erkennen, bestehend aus platten Zellen mit großen,

bläschenförmigen Kernen, die sich mit Alaunkarmin und Hämatoxylin nur schwach färbten und dadurch sich von den runden, intensiver gefärbten Kernen der umliegenden Thymuszellen deutlich abhoben (Fig. 2, Taf. XII).

Der Gedanke lag nahe, daß dies Epithel die Auskleidung eines Kanals vorstellte, in dem die Hassallschen Körperchen entstanden waren. Um jedoch das Vorhandensein eines solchen Kanals nachweisen zu können, war es ein erstes Erfordernis, rings um alle Körperchen eine kontinuierliche Epithelschicht zu demonstrieren, welche die Körperchen von dem Thymusparenchym trennte. In der That gelang es auch, besonders an solchen Stellen, wo die hyalinen Massen ausgefallen waren, oder da, wo der Kanal direkt im Querschnitt getroffen war, eine solche ununterbrochene Epithelschicht nachzuweisen. Sehr instruktiv war das Studium solcher Stellen, wo der Schnitt gerade über das Ende eines Körperchens hinweggegangen war; hier konnte man bei wechselnder Einstellung zu unterst den Pol des Körperchens sehen, darüber eine Schicht epithelialer Zellen, mit jenen typischen eiförmigen Kernen, wie eine Kappe über den Pol des Körperchens gestülpt; auf jene Epithelschicht folgte dann noch eine dünne Lage von Thymuszellen. Hatte der Schnitt den Kanal schräg getroffen, so war das Epithel etwas von der Fläche sichtbar, in der einen Hälfte vom Lumen aus, in der anderen Hälfte von der Außenseite des Rohres, zum Teil das hyaline Material bedeckend. Eine solche Wand war zwar nicht kontinuierlich erhalten, vielmehr war sie an manchen Stellen defekt. Doch ließ sich leicht feststellen, daß diese Zerfetzung durch das Messer herbeigeführt war; die meisten größeren Körperchen zeigten nämlich in ihrem Innern zahlreiche verkalkte Partien, — auf Zusatz von Säuren bildeten sich Gasblasen unter Auflösung der Kalkmassen —, welche teilweise beim Schneiden mitgerissen wurden und Wand und Umgebung beschädigten. Auch war das Epithel nicht an allen Hassallschen Körperchen zu erkennen, insbesondere nicht immer an den kleineren; meistens standen diese vielmehr mit Thymuszellen in dichter Berührung. Immerhin war aber festzustellen, daß auch manchen kleineren Körpern ein deutlicher epithelialer Grenzsaum zukam. Ferner ergab sich an Serienschnitten, daß das Epithel die Auskleidung eines Kanals

darstellt, der zuerst einfach verläuft, dann sich teilt und verzweigt, dabei an manchen Stellen plötzlich wie abgeschnürt aufhört. Als Inhalt eines solchen Kanals erschienen in seiner ganzen Länge hyaline Massen, in denen übrigens nirgends rote Blutkörperchen zu finden und auch durch kein Färbemittel kenntlich zu machen waren. Desgleichen war nirgends ein Zusammenhang mit Blutgefäßen zu konstatieren.

Es ergab sich demnach, daß die Hassallschen konzentrischen Körperchen in Kanälen lagen, die sich zu einem System anordneten, das mit Blutgefäßen nichts zu tun hatte. Vollständig unklar blieb es, welche Art von Gängen die Kanäle darstellten, ob Lymph- oder andere Bahnen. Zunächst war aber keine Stütze für irgend eine Annahme zu gewinnen.

Ich untersuchte deshalb verschiedene andere Thymusdrüsen von Kindern aus den ersten Lebensjahren und zwar kamen im ganzen etwa 30 Drüsen zur Untersuchung, von neugeborenen bis zu 4- und 5jährigen; außerdem noch 3 persistente Thymusdrüsen von Erwachsenen. Sämtliche Präparate wurden nach Fixierung und Härtung mittels Müller und Alkohol in Celloidin eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten. Ganz dünne Schnitte wurden nur wenige angefertigt; bei etwas dickeren Schnitten ließen die Hassallschen Gebilde ihre Körperlichkeit deutlicher erkennen, wenn auch die intensiv sich färbenden Kerne der Thymuszellen den Schnitt als ganzes etwas dunkler machten. Gefärbt wurde teils mit Alaunkarmin, zum größten Teil mit Hämatoxylin oder Hämatoxylin und Eosin; diese Färbung ließ vor allem den Unterschied zwischen den intensiv dunkelblau gefärbten lymphoiden und den nur ganz blaß gefärbten großen epithelialen Kernen deutlich hervortreten. Auch waren die mattglänzenden, rosafarbenen, hyalinen Massen leicht von den feuerroten Blutkörperchen durch die Anwendung von Eosin zu sondern. Ebenso ergab die van Giesonsche Methode schöne instruktive Bilder: die verschiedenartigen Kerne standen in wirksamen Gegensatz zu einander, und während die Erythrocyten stark gelb aussahen, war das Hyalin braun. Bei der mikroskopischen Betrachtung boten die so behandelten Präparate im großen und ganzen dasselbe Bild, auch die persistenten Drüsen von Erwachsenen zeigten gegenüber den kindlichen keine Besonder-

heiten. In der sehr atrophischen Thymus eines 2 Jahre alten Knaben waren allerdings nirgends Hassallsche Körperchen zu finden — ich glaube deshalb auf die Beschreibung der einzelnen Präparate verzichten zu dürfen.

Vor allem interessierten die Hassallschen Körperchen. Auf das Auffinden der verschiedenen Formen der Leukocyten, so z. B. der eosinophilen Zellen u. a. wurde kein Wert gelegt und kamen dementsprechend die Methoden zu deren Darstellung nicht in Anwendung. In gleicher Weise wurde auch den Veränderungen in der Intima von Gefäßen, die hie und da zu beobachten waren, nicht weiter nachgegangen.

In allen untersuchten Drüsen lagen die konzentrischen Körperchen in der Markzone, welche das Centrum der Lappen einnimmt und sich in die einzelnen Läppchen leicht verfolgen läßt, weil in ihr die Zellen nicht so dicht nebeneinander liegen, wie in der dunkleren Rindenzone. Die Körperchen selbst boten in Bezug auf Form und Gestalt dasselbe Bild, wie die der oben beschriebenen Thymus des 4jährigen Knaben, nur waren jene bedeutend kleiner als diese. Sie waren rund oder oval, mit Knospen oder Sprossen versehen. Nirgends war ein Zusammenhang mit Blutgefäßen nachzuweisen, ebensowenig fanden sich Einschlüsse von roten Blutkörperchen. Auch hier war die Unterscheidung von Arterien und kleinen konzentrischen Körperchen nicht immer leicht, doch machten die verschiedenen Färbemethoden immer den Unterschied deutlich genug. An fast allen Körperchen war eine Epithelschicht zu erkennen, die zwar sehr dünn, aber infolge des Umstandes, daß ihre Kerne von den Kernen der Thymuszellen zu unterscheiden sind, sicher festgestellt werden konnte.

Was das Aussehen der Hassallschen Körperchen betrifft, so zeigen dieselben eine mattglänzende, durchscheinende Beschaffenheit, wie Hyalin; Verkalkung ist nur selten anzutreffen, wohl deswegen, weil die Organe meist ganz jugendlichen Individuen entstammten. Neben den hyalinen kommen auch solche Bildungen vor, die bei schwacher Vergrößerung als konzentrisch geschichtete Körper imponieren, jedoch nicht von hyalinem Aussehen sind, aber wie letztere ebenfalls von Epithel umgeben. Solche in einem abgeschlossenen Kanal liegenden, nicht hyalinen

Massen lassen eine verschiedene Zusammensetzung erkennen. Entweder bestehen sie in der Hauptsache aus Thymuszellen, die im Lumen des Kanals liegen und von der Wand durch eine körnige, meist lamelläre Schicht getrennt sind; oder es erscheinen nur Haufen von Epithelzellen mit typischen, bläschenförmigen Kernen. Nicht an allen Stellen besitzen diese Epithelzellenhaufen die mosaikartige Anordnung; meistens sogar fehlt dieselbe und die einzelnen Zellen werden durch kleine Spalträume von einander getrennt. Die Peripherie der Zellen wird dabei von einem schmalen, dunklen Saum gebildet, der offenbar verdichtetes Protoplasma darstellt, und der bei wechselnder Einstellung glänzend erscheint, wie ein die Zelle umgebender hyaliner Streifen. Das Protoplasma ist dunkel und stark körnig, zuweilen in der Weise, daß das Centrum eingenommen wird von einer Schicht dunkler, dicht nebeneinander liegender Körnchen, die den Kern, von dem sie durch eine etwas hellere Zone getrennt sind, rings umgeben. Gegen die Peripherie des Zellleibs hin liegen die Granula weniger dicht, die Zelle erscheint hier dann heller. Die Anordnung solcher Zellen ist fast durchweg zwiebelschalenförmig, und zwar so, daß die im Centrum liegende Zelle eine kuglige Gestalt hat, während die diese Kugel überdeckenden Zellen abgeplattet sind und sich übereinander schichten. Diese zwiebelschalige Anordnung tritt besonders deutlich da hervor, wo nur wenige Zellen zusammenliegen (Fig. 5, Taf. XII). Je mehr solcher Schichten vorhanden, um so stärker die Ineinanderschiebung und Abplattung, um so deutlicher die konzentrische Schichtung. Auffallend ist das Verhalten einzelner zentral gelegener, kugliger Zellen: in der Mitte erscheint der Kern, umgeben von dunklem, körnigem Protoplasma, das durch einen glänzenden Saum begrenzt wird; daran sich anschließend ein diese Zelle rings umgebender Raum, hell und ohne jede Struktur, wie ein Hohlraum, der an seiner Peripherie ebenfalls von einem glänzenden Saum abgeschlossen wird. Um diesen äußersten Saum liegt wiederum dunkles, körniges Protoplasma, das an manchen Stellen lamelläre Streifung zeigt. Das Ganze sieht aus wie eine invaginierte Zelle (Fig. 6, Taf. XII). Je nachdem sich nun eine oder mehrere solcher kugligen einfachen oder invaginierten Zellen auf einem Schnitt im Lumen eines Kanals vorfinden, kann man ein oder mehrere

Schichtungscentren unterscheiden; treffen benachbarte Schichtungsherde zusammen, so ändern die einzelnen Schichten ihre Verlaufsrichtung. Zwischen den einzelnen Lamellen sind noch Kerne zu finden, und auch Thymuszellen sind oft zahlreich dazwischen eingelagert. Neben diesen verschiedenen Zuständen des Zellleibes lassen sich auch Veränderungen am Kern nachweisen. Neben unveränderten, hell sich färbenden, leicht gekörnten, eiförmigen Kernen finden sich auch solche, die an Volumen zugenommen haben und trüber und dunkler erscheinen (Fig. 5, Taf. XII). Andere Kerne zeigen noch deutlich eine Kernmembran, das Innere ist jedoch umgewandelt in zahlreiche mehr oder weniger dicht bei einander liegende kleine und intensiv gefärbte Klümpchen (Fig. 4, Taf. XII). Mitunter ist eine Kernmembran als Begrenzung solcher Klümpchen nicht mehr wahrzunehmen, letztere liegen dann lockerer neben einander, gruppenweise oder einzeln, teils zwischen zwei Lamellen, teils auch in interlamellären Spalträumen, in letzterem Fall zuweilen neben eingewanderten Thymuszellen. Außer Veränderungen in seinem Innern weist der Kern auch Änderungen seiner Form auf. Liegen nur wenige Zellen zusammen, so hat er Eiform; schieben sich die Zellen näher in einander, so nimmt er, entsprechend der gegenseitigen Abplattung der Zellen, die Gestalt einer Bohne an.

Offenbar bezeichnen die geschilderten Formen verschiedene Stadien der Hassallschen Körperchen und mannigfache Zustände der sie zusammensetzenden Elemente. Daneben zeigen sie auch in optischer Beziehung ein stark wechselndes Verhalten. Die einfachsten Formen, die nur aus epithelialen Zellen zusammengesetzt sind, haben das gewöhnliche Aussehen des Protoplasma; sie erscheinen hell und durchsichtig, dabei etwas gekörnt. Die Helligkeit und Durchsichtigkeit nimmt ab bei Beginn der zwiebelschalenartigen Anordnung, und bei weiterem Fortschreiten letzterer setzt sich das Ganze aus annähernd konzentrisch angeordneten helleren und dunkleren Schichten zusammen, zwischen denen glänzende, durchscheinende Streifen hinziehen, die wie Hyalin aussehen. Die voll ausgebildeten Hassallschen Körperchen sehen schließlich ganz hyalin aus, wenn auch die einzelnen Schichten noch von einander gut zu trennen sind. Zumeist wird die Trennung noch erleichtert durch kleinere und größere, dunkle

Kügelchen, die in den Lücken liegen, von denen die kleineren wohl als Reste von zerfallenen Kernen anzusehen sind, während die größeren die Kerne von Thymuszellen darstellen, um welche herum noch eine schmale Protoplasmazone zu erkennen ist.

Resumieren wir, so werden alle diese bei schwacher Vergrößerung als konzentrische Körperchen imponierenden Gebilde gegen das Thymusgewebe hin durch eine Epithelschicht abgegrenzt, die je nach der Größe der eingeschlossenen Massen und der Weite der sie bergenden Höhle dicker oder dünner ist. Alle diese Gebilde liegen also in einem gegen die Umgebung abgeschlossenen Lumen, das sich auf Serienschnitten als Lumen eines Kanales herausstellt.

Das auskleidende Epithel dieses Kanales ist dabei nicht immer scharf gegen die Inhaltsmassen abgegrenzt; eine Grenze ist überhaupt nicht wahrzunehmen in solchen Fällen, wo noch keine Zwiebelschalenform existiert, oder wo dieselbe eben erst aufgetreten ist. Dagegen ist bei ausgesprochen hyalinen Ausfüllungsmassen zwischen dem Wandepithel und dem Inhalt ein Spaltraum vorhanden. Wir haben also in der Thymus zahlreiche kleine Kanäle, ausgekleidet mit einem platten Epithel, aus welchem die Hassallschen Körperchen entstehen. Welche Vorgänge dabei im Spiele sind, ob eine Wucherung der Epithelzellen, konnte nicht festgestellt werden; Mitosen wurden jedenfalls bei dem untersuchten Leichenmaterial nirgends beobachtet. Sicherlich gehen aber die konzentrischen Körperchen nur aus Epithelzellen hervor; denn die in den Körpern eingeschlossenen, oft sogar in großer Zahl auftretenden Thymuszellen spielen wohl nur eine accidentelle Rolle.

Welcher Art sind nun aber diese mit den konzentrischen Körperchen versehenen Kanäle? Blutgefäße sind sie sicherlich nicht, haben auch nirgends einen Zusammenhang mit Gefäßen. Daß sie Lymphgefäße darstellen, ist mindestens sehr zweifelhaft, da sie nirgends dem Verlaufe von Blutgefäßen sich anschließen. Auch kann ich die Thymus, da ihr die für Lymphdrüsen charakteristischen Lymphsinus vollständig fehlen, nicht als vollwertige Lymphdrüse gelten lassen. Die Vermutung liegt daher näher, daß diese Kanäle die Reste von Ausführungsgängen darstellen. Begründet wird diese Vermutung durch die ursprüng-

liche Entstehung des Organs aus dem Entoderm, sowie durch die verschiedenen Befunde von Resten epithelialer Gänge in der Thymus.

Um in diesem Punkte einigen Aufschluß zu erlangen, untersuchte ich, als in den Drüsen von Kindern nach der Geburt keinerlei Gänge mit wahrem Epithel aufzufinden waren, die Thymusdrüsen von Föten aus den ersten Monaten. Ich ging nämlich von der Voraussetzung aus, daß ein solcher Gang höchstens beim Fötus zu finden sein müsse, wenn er schon während des fötalen Lebens schwinde. Es braucht alsdann beim Neugeborenen keine Spur davon mehr vorhanden zu sein.

Zur Untersuchung kamen in dieser Erwartung die Thymusdrüsen von 8 menschlichen Föten von 7—12 cm Scheitelsteißlänge. Sämtliche Föten, die mir von meinem Bruder, Dr. med. C. Sch. zur Verfügung gestellt wurden, waren in Alkohol seit längerer Zeit konserviert worden, eine Vorbehandlung mit anderen Flüssigkeiten hatte nicht stattgefunden. Sonderbarerweise hatten sich bei fast allen die roten Blutkörperchen sehr gut erhalten. Die Drüsen wurden in Celloidin eingebettet, mit dem Mikrotom in querer Richtung in Serienschnitte zerlegt, diese mit Hämatoxylin gefärbt und mit Glycerin aufgehellt.

Die erste Drüse stammt von einem Fötus von 7 cm Länge und war etwa 5 mm lang und 4 mm breit. Bei der mikroskopischen Untersuchung fielen in den Schnitten durch den Halsteil sogleich mehrere kleine Kanäle auf, die, mit deutlich kubischem Epithel ausgekleidet, im Bindegewebe innerhalb der die Lappen umgebenden Kapsel gelegen waren. Um das Epithel herum zeigte das Bindegewebe etwas zirkuläre Anordnung; im Lumen der Kanäle lagen an manchen Stellen körnige Massen, wie geronnenes Eiweiß aussehend. Nach unten gegen den Brustteil hin verzweigten sich die Kanäle. Leider war das Bindegewebe an den meisten Schnitten stark zerrissen, sodaß das weitere Verhalten dieser Kanäle nicht verfolgt werden konnte. Nur an einigen Schnitten aus dem mittleren Brustteil konstatierte ich zwischen Thymusgewebe und der dicht anliegenden Kapsel zwei nebeneinander herlaufende Gänge. Indeß konnte hier ebensowenig, wie im Halsteil, ein Zusammenhang mit den Lappen festgestellt werden. Im untersten Teil des Organs fanden sich in

der helleren Zone der Lappen mehrere konzentrisch aussehende Stellen, aus epithelialen Zellen zusammengesetzt, welche teilweise von einander abzugrenzen waren und sich, wenn auch nur leicht angedeutet, zwiebelschalenartig anordneten.

Das zweite Objekt ist einem 7½ cm langen Fötus entnommen. Diese Thymus ist etwas größer als die vorhergehende. Auch hier erscheinen gleich in den ersten Schnitten dieselben Kanäle mit kubischem Epithel zwischen Parenchym und Kapsel gelegen. Ein Eindringen der Kanäle in die Lappen ist nicht sicher nachzuweisen, obschon an manchen Stellen kurze Verzweigungen von einem großen Kanal auffallend nahe an die Läppchen herantreten; ein Lumen ist in diesen kleinen Zweigen gewöhnlich nicht mehr vorhanden, nur mosaikartig angeordnete Epithelzellen sind anzutreffen in einem Kanal, der offenbar längs getroffen ist. Auf dem folgenden Schnitt fehlen die epithelialen Zellen, und im Läppchen selbst ist nichts besonderes zu sehen. Allerdings liegt an zwei Stellen je ein kleines Kanälchen mit offenem Lumen zwischen zwei Läppchen, auf allen Seiten von einer dünnen Lage von Thymuszellen umgeben; doch sind in beiden Fällen auf dem folgenden Schnitt nur einige Epithelzellen innerhalb der Läppchen zu finden, auf dem folgenden Schnitt ist dann nichts mehr wahrzunehmen. Ein Kanal im Parenchym, der als Fortsetzung des im Bindegewebe gelegenen hätte angesehen werden können, fehlt auch hier vollständig.

Im übrigen finden sich bei dieser Thymus im Bindegewebe um einen jeden Lappen ein oder mehrere epithelbekleidete Kanäle, deren Verlauf ein auffälliges Verhalten darbietet. Zwei Kanäle ziehen z. B. dicht neben einander her, dann vereinigen sich beide zu einem einfachen Gang, der sich nach kurzer Zeit wieder in zwei teilt. Der einzelne Gang ist dabei nicht immer ununterbrochen zu verfolgen, er hört vielmehr an irgend einer Stelle plötzlich auf, indem er sich kugelförmig abschließt. Eine Strecke weit ist überhaupt nichts mehr von einem Kanal oder von Zellen eines solchen nachzuweisen, dann fängt wieder, genau an der entsprechenden Stelle und ebenso unvermittelt, wie der andere aufhört, ein neuer Kanal an und zwar in der Weise, daß auf einen Schnitt eine kuppelförmige Anordnung von Zellen vorhanden ist und auf dem folgenden wieder ein Kanal mit offenem

Lumen. Innerhalb der Markzone der drei Lappen, aus denen diese Thymusdrüse zusammengesetzt ist, sind konzentrische Zellenhaufen zu erkennen.

Die übrigen fötalen Thymusdrüsen stimmen bezüglich des Verhaltens der Kanäle im allgemeinen mit einander überein, ich beschränke mich deshalb auf die summarische Wiedergabe der hauptsächlichsten Befunde.

Thymus eines Fötus von 9 cm Länge.

Eine Gruppe von Kanälen zieht neben einem Lappen im Bindegewebe von oben nach unten. Einer derselben geht dann aus der Längsrichtung zu einem schrägen Verlauf über, dringt in den Lappen ein und ist als offener Kanal mit weitem Lumen innerhalb der zentralen Markzone des Lappens nach unten zu verfolgen, wo er sich alsdann allmählich schließt (Fig. 3, Taf. XII). Innerhalb des Bindegewebes besteht die Wand aus kubischen Zellen, von denen manche gegen das Lumen des Ganges geöffnet sind und sich wie Becherzellen verhalten. Beim Übergang aus dem Bindegewebe in das Thymusparenchym wird das kubische Epithel etwas niedriger, behält aber die kubische Gestalt noch bei. Im Lappen selbst jedoch nehmen die Zellen nach unten zu mehr die Form von platten Zellen an. Bemerkenswert ist, daß das Epithel des Ganges, soweit er als offener Kanal im Lappen zu verfolgen ist, einen Kranz von Flimmerhärchen trägt (Fig. 4); außerhalb des Lappens sind Flimmern nicht wahrzunehmen.

Dasselbe Bild bietet die Thymus eines 10 cm langen Fötus. Hier wird in dem zwei Läppchen trennenden Bindegewebe auf zwei auf einander folgenden Schnitten eine Gruppe epithelialer Zellen aufgefunden, die darauf in eines der Läppchen eintritt und sich dort zu einem Kanal öffnet, der, mit kubischem Flimmerepithel ausgekleidet und mit geronnenem Eiweiß und Thymuszellen ausgefüllt, im Mark des Läppchens nach unten verläuft. Er teilt sich dabei in zwei Äste, von denen der eine schräg gegen das Centrum des großen Lappens zieht; der andere Ast geht in der Marksubstanz des kleinen Läppchens, das sich allmählich vom Hauptlappen abschnürt, gerade nach unten, verengert sich dabei und hört alsbald ganz auf. Der gegen das Centrum des Hauptlappens gerichtete Ast ist noch auf eine längere Strecke zu verfolgen, schließt sich aber ebenfalls.

Bei einem Fötus von 12½ cm Länge verläuft im Bindegewebe über der Spitze der Thymus eine Gruppe von sechs Kanälen von verschiedener Größe, die sich bei Beginn des Halsteils der Drüse zwischen zwei Läppchen einfügen und so interlobulär nach abwärts ziehen. Die kleineren Gänge verschwinden in die Läppchen, in denen sie nicht weiter zu verfolgen sind, während die beiden größten sich auf eine kurze Strecke vereinigen, um sich dann abermals zu trennen. Von diesen beiden nun verschwindet der eine ebenfalls in ein Läppchen, der andere dagegen ist als enger Kanal noch weiter zu verfolgen. Immer im Querschnitt getroffen, sieht man ihn in einem Bindegewebsseptum in das Mark des großen Lappens hineinziehen, wo sein kubisches Epithel noch deutlich zu erkennen ist. Sein Lumen ist allerdings sehr eng und zuletzt gar nicht mehr wahrzunehmen, doch ist das Epithel noch durch mehrere Schnitte hindurch zu verfolgen. Zuletzt sind nur noch epitheliale Zellen vorhanden, und als Fortsetzung findet sich ein Gebilde, das ganz den Anfangsstadien von Hassallschen Körperchen gleicht und in der Tat sich als aus ineinander geschobenen epithelialen Zellen zusammengesetzt erweist. Solche zwiebelschalenförmige Bildungen sind auf vielen Schnitten als zusammenhängende zu verfolgen; dabei ist der Durchschnitt derselben etwas oval, und ihre Aufstellung allmählich dem Centrum des Lappens genähert; stellenweise ist als Grenze gegen das Thymusgewebe eine deutliche Epithelschicht wahrzunehmen. Sicherlich liegen diese Körperchen ebenfalls in einem Kanal, der als Fortsetzung des in den Lappen eindringenden Ganges anzusprechen ist, wenn auch auf zwei Schnitten, nämlich zwischen dem Ende des von außen kommenden und dem Anfang des in dem centralen Mark des Läppchens verlaufenden, nichts von einem Kanallumen oder von epithelialen Zellen zu finden ist; jedenfalls entsprechen sich beide Stücke des Kanals in ihrer Lage und in ihrer Richtung. Der Kanal wäre also an einer Stelle abgeschnürt, ein Verhalten, wie es sowohl die im Bindegewebe gelegenen Kanäle, als auch die im Innern der Lappen verfolgten erkennen lassen.

Genau derselbe Befund wurde auch in der Thymusdrüse eines 15 cm langen Fötus erhoben. Auch hier dringt ein Kanal aus dem Bindegewebe in die Markzone eines Lappens eine Strecke

weit ein und schließt sich kugelschalenförmig. In drei aufeinander folgenden Schnitten ist nichts von einem Kanal oder von Zellen eines solchen wahrzunehmen, dann beginnt an der entsprechenden Stelle ein neuer Kanal, in dessen Innerem konzentrisch angeordnete Zellen liegen.

Was im übrigen die Zahl der vorhandenen Kanäle betrifft, so waren in allen Drüsen deren mehrere zu finden, und zwar sind jedem Lappen ein oder mehrere Gänge zugeteilt, die sich nach oben hin zu einigen wenigen vereinigen. In manchen Präparaten sind diese dann noch über den Anfang der Thymus hinaus im Bindegewebe zu verfolgen; ihr ferneres Verhalten ist jedoch nicht festgestellt worden. In andern vereinigen sich die Kanäle schließlich zu einem oder zwei, die die oberen Grenzen der Lappen nicht erreichen, sondern vorher blind endigen. Bezüglich der Lage ist nichts weiteres anzugeben; gewöhnlich verlaufen sie in dem nach der Mittellinie zu gelegenen Bindegewebe der einzelnen Lappen nach oben, wo sie dann, wenn die einzelnen Lappen in verschiedener Höhe beginnen, teils hinten, teils seitlich, in einem Falle auch dem längsten Lappen entlang an seiner Vorderseite hinziehen.

Was ferner das Vorkommen von Hassallschen Körperchen in den fötalen Thymusdrüsen betrifft, so waren ausgebildete Körperchen in hyalinem Zustand nirgends zu finden. Dagegen sind in allen Organen Gebilde vorhanden, welche eine konzentrische Anordnung zeigen und dieselbe Zusammensetzung erkennen lassen, wie die oben bei kindlichen Drüsen beschriebenen, die demnach als jüngste noch in Bildung begriffene Hassalsche Körperchen aufzufassen sind. Sie liegen immer nur in der Markzone der Lappen und Läppchen, sind in Strängen angeordnet, die sich verzweigen, und werden gegen die Umgebung abgegrenzt durch eine Schicht platter Epithelzellen. Wie die im Bindegewebe gelegenen Kanäle, zeigen auch die Stränge von Hassalschen Körperchen nicht immer einen ununterbrochenen Verlauf, sie hören vielmehr oft plötzlich auf und erscheinen wie abgeschnürt; eine kurze Strecke ist nichts mehr von ihnen wahrzunehmen; darauf beginnt dann wieder genau an der entsprechenden Stelle ein neuer Strang von konzentrischen Bildungen.

Um nun die einzelnen Ergebnisse vorliegender Untersuchungen zusammenzufassen, verzeichne ich folgendes:

In der durch Größe und Zahl der Hassallschen Körperchen ausgezeichneten Thymus eines 4jährigen Knaben, der im übrigen mehrfache Bildungsanomalien aufwies (cf. Sektionsprotokoll), haben wir konzentrische Körperchen mit hyaliner Beschaffenheit mit zahlreichen Verkalkungen. Diese Körperchen werden gegen die Umgebung durch eine Lage platter Epithelzellen abgegrenzt, welche die Wand eines Kanales darstellen, der auf weite Strecken zu verfolgen ist, sich dabei teilt und an manchen Stellen abgeschnürt ist. Ein Zusammenhang dieses Kanals mit Blutgefäßen ist nicht vorhanden, dem Verlauf von solchen schließt er sich nicht an, und in seinem Innern sind nirgends rote Blutkörperchen zu finden. Auch in zahlreichen andern Thymusdrüsen von Föten, Neugeborenen und Kindern aus den ersten Lebensjahren ist dasselbe Verhalten der Hassallschen Körperchen zu konstatieren. Hier finden sich aber neben hyalinen Körpern auch solche, die zwar eine konzentrische Schichtung erkennen lassen, aber noch nicht in das Stadium der hyalinen Entartung eingetreten sind, wenn auch eine hyaline Streifung an manchen Stellen vorkommt. Außerdem sind in den nicht hyalinen Körpern noch deutliche epitheliale Kerne vorhanden, zum Teil wenig verändert, zum Teil zerfallen, d. h. aus einer Menge kleiner, stark färbbarer Klümpchen bestehend, die von der Kernmembran umschlossen sind. Die Einleitung zur konzentrischen Schichtung bilden Gruppen von epithelialen Zellen, deren Kerne teils unverändert, teils auch vergrößert sind, deren Protoplasma oft bedeutend an Volumen zugenommen hat und besonders in den dem Kern zunächst gelegenen Partien eine starke, dunkle Körnelung aufweist und nach außen von einem hyalin aussehenden Saum begrenzt wird. Die Anordnung dieser Zellen ist gewöhnlich die, daß die peripheren eine große centrale, kuglige Zelle umlagern, in ihrer Form sich dieser anpassend und wie die Schalen einer Zwiebel sich ineinander schiebend.

Je nach der Anzahl der so zusammengefügten Elemente ist die Abplattung der einzelnen Zellen stärker oder schwächer. Zwischen je zwei Zellen ist gewöhnlich noch ein Spaltraum zu erkennen, in den Thymuszellen eingewandert sein können. In

vielen Fällen ist eine Scheidung von solchen Zellen, die der Wand zunächst liegen und noch keine besondere Veränderung und Isolierung zeigen, von dem eigentlichen Wandepithel nicht möglich. Offenbar gehen sie daher aus den Epithelzellen hervor. Das Wandepithel selbst bleibt dabei erhalten und ist in allen Stadien des Entwicklungsprozesses der Körperchen noch aufzufinden.

Das Epithel bildet die innere Auskleidung von Kanälen, die, in der Markzone der Drüsenlappen gelegen, stellenweise abgeschnürt sind. An manchen Stellen durchbrechen sie die Rindensubstanz der Lappen, wobei ihre Umhüllung lockerer gefügt erscheint, wie die Marksubstanz, und setzen sich in Kanäle fort, die im Bindegewebe innerhalb der Kapsel aufwärts ziehen.

Das Lumen erweitert sich dabei beträchtlich, das Epithel nimmt an Dicke zu und geht noch innerhalb der Lappen in niedriges, kubisches über, das mit Flimmerhärchen besetzt sein kann. Außerhalb der Lappen ist das Epithel dann deutlich kubisch, aber ein Flimmerbesatz ist hier nicht mehr wahrzunehmen, dagegen treten zahlreiche Becherzellen auf. Auch im Bindegewebe sind die Kanäle mitunter in größeren oder kleineren Bruchstücken abgeschnürt. Im Lumen dieser Stücke, mögen sie innerhalb oder außerhalb des Parenchyms gelegen sein, befinden sich körnige Eiweißmassen, offenbar herrührend von einem stark eiweißhaltigen Sekret.

Es sind diese Kanäle ohne Zweifel die Ausführungsgänge der Thymusdrüse. Allerdings stellen sich dieselben ganz anders dar, als die von den älteren Autoren als Centralkanäle u. s. w. beschriebenen Gebilde. Bei letzteren handelte es sich fast durchweg um makroskopisch sichtbare Gänge, die zudem noch mit grob mechanischen Mitteln dargestellt wurden; von einer epithelialen Wandauskleidung eines solchen Kunstproduktes, was die meisten wohl waren, wird überhaupt nichts berichtet. Im Gegensatz hierzu sind die von mir beschriebenen Kanäle nur mikroskopisch erkennbar, haben eine regelrechte Wandauskleidung und ihr Verhalten zu den Drüsenlappen ist leicht zu verfolgen. Offenbar sind diese Gänge dieselben Bildungen wie die Stränge epithelialer Zellen und die Kanäle mit hohen Zellen, welche Renaut in der Thymus eines dreimonatlichen menschlichen

Fötus an einzelnen Stellen im Bindegewebe gesehen hat, über deren weiteres Verhalten er jedoch nichts näheres angeben kann. Vielleicht ist der von Sultan beschriebene Schlauch mit Cylinderepithel aus der Thymus eines neun Wochen alten Kindes oder der aus einer einfachen Zelllage gebildete Ring aus der Thymus eines Erwachsenen ebenfalls als Rest des Ausführungsganges anzusehen. Demnach wäre also die auch noch in den neuesten Spezialarbeiten und Lehrbüchern (cf. Ebner S. 330 u. f.) ausgesprochene Ansicht, daß ein Ausführungsgang der Thymus nicht existiert, hinfällig. Denn nicht nur fand sich ein persistenter Drüsengang in der Thymus des mehrfache Bildungsanomalien aufweisenden 4jährigen Knaben A. T. in ausgedehntem Maße vor, sondern auch in jeder Thymus, selbst bei Erwachsenen, bleibt ein Teil des Ganges bestehen. Dieses wird ja durch das regelmäßige Vorkommen von Hassallschen Körperchen bewiesen, insofern dieselben die Inhaltsmassen des persistenten Teiles eines Thymuskanales darstellen. Daß letzterer allerdings unter Umständen auch vollständig schwinden kann, dafür spricht das oben erwähnte Fehlen von Hassallschen Körpern bei einem zweijährigen Knaben. Der Befund eines Drüsenganges in der als lymphoides Organ sich darstellenden Thymus ist übrigens durchaus nichts auffälliges und läßt sich aus der Entwicklungsgeschichte des Organs leicht verstehen.

Denn die Thymus entsteht, wie Kölliker, Stieda, His, Fischelis, Renaut, Tourneux und Verdun u. a. nachgewiesen haben, aus den hintern Kiemenspalten, und zwar nach einigen Autoren aus der dritten, nach andern aus der dritten und vierten Kiementasche, sicherlich aber aus dem Entoderm. Ob bei der Anlage auch das Ektoderm, wie His, Fischelis und Renaut annehmen, beteiligt ist, erscheint zweifelhaft, jedenfalls spricht der Befund eines Ausführungsganges mit Becherzellen und Flimmerepithel nicht für ektodermale Herkunft.

Wenn ferner die obengenannten Autoren ihre Annahme einer Mitbeteiligung des Ektoderms darauf gründen, daß die Hassallschen Körperchen den Hornperlen der Hautkrebse gleichzusetzen wären, so ist auch diese Identifikation von der Hand zu weisen. Wenigstens ergaben die bei den meisten von mir untersuchten Thymusdrüsen gleichzeitig angestellten Versuche,

mit den uns bekannten Mitteln Hornsubstanzen in den Körperchen nachzuweisen, nirgends ein positives Resultat. Die Thymus geht also aus dem Entoderm hervor, und zwar in der Weise, daß sich die dritte, bezw. die dritte und vierte Kiementasche beiderseits als Röhren centralwärts verlängern oder ausstülpen. Durch Verdickung der Epithelwand wird die Höhle beider Röhren immer enger und an der Stelle, wo letztere aus den eigentlichen Kiementaschen hervorgehen, findet eine Einschnürung statt. Eine sofortige vollständige Abschnürung des primären Thymusschlauches, wie die meisten Autoren annehmen, tritt nicht ein, es bleibt vielmehr eine Verbindung zwischen Thymusschlauch und Kiementasche bestehen, und diese Verbindung stellt die Ausmündung der zur Drüse gewordenen Thymusanlage dar. Diese echte, epitheliale Drüse mit Ausführungsgang wird alsdann, wie Renaut u. a. gezeigt haben, schon in früher Zeit lymphoid umgewandelt und weist schon im zweiten und dritten Fötalmonat einen Bau auf, ähnlich dem einer Lymphdrüse. Von der ursprünglichen epithelialen Anlage sind jedoch auch zu einer Zeit, wo diese lymphoide Umwandlung schon beendet ist, noch Überreste in Form von epithelialen Gängen anzutreffen. Ob in den von mir untersuchten acht fötalen Drüsen auch noch eine Verbindung der übrig gebliebenen Ausführungsgänge mit den Kiementaschen, das heißt mit dem nach Angaben von His daraus hervorgehenden Sinus pyriformis vorhanden war, ließ sich leider nicht feststellen.

Auch die Ausführungsgänge werden allmählich zurückgebildet, indem sie stellenweise abgeschnürt werden, und von ihnen bleibt schließlich nur der innerhalb der Drüsenlappen selbst gelegene Abschnitt in größerer oder geringerer Ausdehnung übrig. Vielleicht infolge der Abschnürung und des dadurch hervorgerufenen Reizes entstehen aus diesem Epithel die konzentrischen Hassallschen Körperchen, um auch nach der Geburt und wohl auch während des ganzen späteren Lebens bestehen zu bleiben und das Organ als ein ursprünglich epithelial angelegtes zu kennzeichnen.

Völlig unklar bleibt es allerdings, warum aus dieser primären, echten Drüse weiterhin ein lymphoides Organ wird, und welche Vorgänge bei dieser lymphoiden Umwandlung eine Rolle spielen.

Mehrere Autoren nehmen eine Einwanderung von Leukocyten an, durch welche die epithelialen Elemente verdrängt werden, andere aber (Kölliker, Renaut) lassen auch die späteren lymphoiden Thymuszellen direkt aus dem Thymusepithel hervorgehen. Jedenfalls findet diese Umwandlung schon in früher embryonaler Zeit statt, wie Renaut und andere klar nachgewiesen haben. Schon bei einem Fötus von 7 cm Länge, dem jüngsten der von mir untersuchten, zeigte die Drüse genau denselben lymphoiden Bau wie beim Neugeborenen.

In diesem Stadium bezeichnet Renaut die Thymus als echte Lymphdrüse. Daß ich jedoch dieser Anschauung nicht bedingungslos beipflichten kann, habe ich oben schon auseinandergesetzt.

Literatur.

Afanassiew: Über die konzentrischen Körperchen der Thymus. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. XIV, Bonn 1877.

Ammann: Beiträge zur Anatomie der Thymusdrüse. J. D., Zürich 1882.

Arnold, Friedrich: Kurze Angaben einiger anatomischer Beobachtungen. Medizinisch-chirurgische Zeitung, 1831, Bd. II.

Cornil und Ranvier: Manuel d'histologie pathologique. Paris 1869.

Ecker: Blutgefäßdrüsen. Wagners Handwörterbuch der Physiologie, Bd. IV, 1853.

Fischelis: Beiträge zur Kenntnis der Entwicklungsgeschichte der Thymus. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. XXV.

Hassall: The misroscopical anatomy of the human body in health and disease. London 1846.

Henle: Handbuch der Eingeweidelehre. Braunschweig 1862.

His, W.: Zeitschrift für wissensch. Zoologie, Bd. X und XI. Leipzig 1460—62.

Derselbe: Anatomie menschlicher Embryonen, Heft III, Leipzig 1885.

Derselbe: Über den Sinus praecervicalis und die Thymusanlage. Archiv für Anat. und Physiologie, 1886.

Derselbe: Schlundspalten und Thymusanlage. Arch. für Anatomie und Physiol., 1889.

Jendrassik: Sitzungsbericht d. K. Akademie der Wissensch., Bd. XXII, 1856.

Kölliker: Handbuch der Gewebelehre, 5. Aufl., Leipzig 1867.

Derselbe: Entwicklungsgeschichte, 2. Aufl., 1879.

Kölliker-Ebner: Handbuch der Gewebelehre, Bd. III, 1899.

Nussbaum und Machowski: Anatom. Anzeiger, Bd. XXI, Heft 3 u. 4.

Renaut: Traité d'histologie pratique, Tome II, 1, Paris 1897.

Stieda: Untersuchungen über die Glandula thymus, Gland. thyreoidea und Gland. carotica. Leipzig 1881.
Sultan: Beitrag zur Involution der Thymus. Dieses Arch., Bd. 144.
Tourneux et Verdun: Journ. de l'anat. et de la physiol., Bd. XXXIII.
Versari: Schmidts Jahrbücher, 1898, Bd. 258 und Virchows Jahresbericht, 1897, I.
Virchow: Geschwülste, II, und Archiv, Bd. III.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

Fig. 1. Thymus des 4jährigen A. T.

In dem punktiert gezeichneten Thymusgewebe liegen äußerst zahlreiche große und kleine Hassallsche Körperchen, von denen einzelne mehrere Schichtungscentren aufweisen. Die meisten größeren Körperchen sind durch einen Spaltraum vom umgebenden Thymusparenchym getrennt.

Fig. 2. Teil eines Hassallschen Körperchens aus demselben Thymus.

Das Hassallsche Körperchen a durch einen Spaltraum von dem Epithel b getrennt. An das Epithel b grenzt das Thymusgewebe c.

Leitz Ocul. 1 Obj. 6.

Fig. 3. Fötus von 9 cm Länge.

Zwischen zwei Thymuslappen im Bindegewebe ein größerer Kanal a, daneben ein kleinerer a^1; neben diesen beiden im Querschnitt getroffenen ein dritter Kanal b, der, längs getroffen, in den Lappen hineinzieht und sich in den schräg verlaufenden offenen Gang c fortsetzt. Im Lumen von c liegen körnige Massen und Thymuszellen.

Ocul. 1 Obj. 1.

Fig. 4. Dieselbe Stelle wie Fig. 3, vorhergehender Schnitt, bei stärkerer Vergrößerung.

a und a^1 im Bindegewebe gelegene Kanäle mit kubischem Epithel; b Kanal im Längsschnitt (bei wechselnder Einstellung gezeichnet!), der sich in das Thymusgewebe fortsetzt und dort als offener, mit Flimmerepithel versehener Kanal in der Markzone des Lappens schräg gerichtet weiterzieht.

Ocul. 1 Obj. 6.

Fig. 5. Hassallsches Körperchen in der Thymus eines Neugeborenen.

a sehr große kugelige Zelle mit großem Kern und dunklem, körnigem Protoplasma. Daneben zwei ebenfalls vergrößerte Zellen b, der Kugelform der Zelle a angepaßt und ineinandergeschoben. Rings um dieses Hassallsche Körperchen ein kontinuierliches Epithel c. Nach außen von c liegen Thymuszellen.

Ocul. 4 Obj. 8.

Fig. 6. Hassallsches Körperchen der Thymus eines Kindes von sechs Monaten.

a Kugelige Zelle, vergrößert und von glänzendem Saum begrenzt. Um a ein Hohlraum, der von Protoplasma, b, allseitig umschlossen ist, dieses wird auf der Seite des Hohlraums ebenfalls von einem glänzenden Saum begrenzt.

d freier Kern ohne Protoplasma, in einem Hohlraum liegend,
c Epithel, welches das Hassallsche Körperchen umgibt,
a offenbar invaginierte Zelle,
d vielleicht invaginierter Kern, der bei der Invagination sein Protoplasma abgestreift hat.
Ocul. 4 Obj. 8.

Fig. 7. Hassallsches Körperchen bei einem 1½jährigen Knaben.

a Kern in einzelne Chromatinklümpchen zerfallen, die noch von der Kernmembran umschlossen sind. Um den Kern die Zelle, an deren unteren Seite eine lamelläre Schicht angelagert ist. Eine besondere Epithelschicht umgibt das ganze Körperchen.
Ocul. 4 Obj. 8.

XV.

Über adenomatöse Schleimhautwucherungen in der Uterus- und Tubenwand und ihre pathologisch-anatomische Bedeutung.

Von
Robert Meyer.

(Hierzu Taf. XIII.)

Die adenomatösen Schleimhautwucherungen in der Uteruswand habe ich bereits früher[1] ausführlich beschrieben; seitdem habe ich drei neue Fälle kennen gelernt, von denen einer wegen eines gleichzeitig bestehenden Adenofibroms demnächst genauer veröffentlicht werden wird. Neue Erfahrungen habe ich an den neuen Fällen nicht machen können; mit Ausnahme einer noch zu schildernden Besonderheit in dem mit Adenomyom verknüpften Falle decken sie sich morphologisch mit meinen früheren Fällen völlig.

Die Beachtung, welche diese Befunde auch für die allgemeine Pathologie, insbesondere für die Geschwulstlehre beanspruchen, veranlaßt mich, sie mit den meiner Meinung nach analogen Wucherungen der Tubenschleimhaut gemeinsam zu besprechen.

Der Hauptzweck dieser Veröffentlichung ist, der Meinung derjenigen pathologischen Anatomen Nachdruck zu geben, welche in dem Überschreiten physiologischer Grenzen allein nicht ein destruierendes Wachstum erkennen wollen und der Ansicht entgegenzutreten, daß das infiltrierende Wachstum allein die destruierenden von den einfachen Adenomen unterscheiden lasse.

I. Die adenomatösen Wucherungen in der Uteruswand.

Die adenomatösen Schleimhautwucherungen in der Uteruswand werde ich nur in den Hauptzügen schildern und verweise auf die ausführliche Beschreibung in meiner früheren Arbeit.

Die Schleimhaut des Uterus hat in der Mehrzahl jener Fälle hyperplastische und hypertrophische Drüsen in den tieferen Lagen; in den oberflächlichen Lagen ist sie meist nicht hyperplastisch, zuweilen atrophisch. Das Stroma ist ebenfalls in der Tiefe gewuchert.

Die adenomatöse Tiefenwucherung tritt an größeren Strecken der Schleimhaut in continuo in die Muscularis hinein, aber auch sprunghaft an verschiedenen Stellen auf; sie nimmt im Corpus uteri von unten nach oben zu und ist im Uterusfundus und in den Uterus-Tubenecken am ausgedehntesten sowohl in der Fläche, als auch in der Tiefe. Der Schwerpunkt der adenomatösen Schleimhautwucherung betrifft natürlich die inneren, aber auch zum Teil die mittleren Muskelschichten; die peripherischen sind außer im Fundus meist frei. Fälle mit zahlreichen, aber seichten, solche mit wenigen, aber tiefen Wucherungen und ebenso das Umgekehrte kommen vor. Es lassen sich unterscheiden stärkere Schleimhautkomplexe, welche in geschlossenen Massen vordringen, von einzelnen langen Schläuchen, welche sowohl von den geschlossenen Massen sich abzweigen, als auch direkt von der Schleimhautgrenze sich in die Muskulatur senken. Letztere gehen weniger direkt vor,

sondern sie folgen den Muskelinterstitien und Lymphgefäßen oft unter lebhaftem Richtungswechsel, im ganzen aber doch centrifugal; die Lymphgefäße liegen ihnen oft halbrinnenförmig dicht angeschmiegt, so daß man getäuscht werden könnte, es lägen die Schläuche in den Lymphgefäßen. Die vereinzelten Schläuche geben selten einzelne Äste ab.

Die geschlossenen Drüsenkomplexe breiten sich in der Tiefe durch Drüsenverzweigung und oft durch cystische Dilatation breiter aus, als an der Abgangsstelle von der Schleimhautgrenze.

Das Stroma der Schleimhaut, dies ist von größter Wichtigkeit, begleitet alle Wucherungen; es wuchert an der Peripherie der Herde mit einer gewissen Selbstständigkeit weiter und eilt den Drüsen in mäßigem Grade voraus. Das Stroma ist spindelzellig, dicht, es ist das Stroma der Schleimhaut und niemals sarkomatös.

Solche Wucherungen der Schleimhaut durchsetzen in Komplexen von mehreren Schläuchen aber auch einzelne Schläuche in großen Mengen die Muskulatur durch alle Schichten hindurch.

Nur in einem einzigen, von den übrigen Fällen lediglich quantitativ verschiedenen Falle waren die Drüsen und Cysten durch reichliche kurze Ausstülpungen an der Peripherie der Wucherungen, also in der Tiefe, so verändert, daß ich eine maligne Degeneration, das heißt eine Umwandlung des Adenoms in Karzinom, annehmen mußte; und in einem anderen Falle war dieselbe maligne Degeneration ebenfalls nur in der Tiefe, im ersten Beginne vorhanden. Ich hebe ganz ausdrücklich hervor, daß auch diese Fälle von den übrigen von Haus aus nicht verschieden sind, sondern ebenfalls aus gemeinsam vorgedrungenen Drüsen und Schleimhautstroma bestehen.

Das sind die wesentlichsten Punkte aus meiner früheren Beschreibung; die Schilderung ist dort so ausführlich, daß ich sie nicht wiederholen kann. Von den einzelnen Fällen besitze ich ausführlichere Protokolle, deren Veröffentlichung nicht anging, weil die Redaktion der Zeitschrift nicht das gewohnte Maß ihrer Beiträge überschreiten mochte. Ich habe die Präparate Herrn Professor C. Ruge ausführlich gezeigt, ich habe sie in der Ges. f. Geb. u. Gyn. [10] demonstriert, Herr Kollege Dr. Emanuel hat sie mit einem eigenen Falle verglichen und mir freundlichst

mitgeteilt, daß meine Beschreibung auf seinen Fall absolut zutrifft. Ferner habe ich Herrn Professor Ribbert eine Anzahl von Präparaten geschickt, welcher die Liebenswürdigkeit hatte, mir zu antworten, daß die Präparate „in ihren morphologischen Verhältnissen durchaus klar sind". Auch Herrn Professor von Recklinghausen hatte ich Gelegenheit genommen, einige Präparate zu zeigen, welche allerdings nicht die stärksten Grade betrafen; ich hatte damals (1898) erst wenige Fälle. Ich glaube danach, daß wohl auch dem größten Skeptiker die Richtigkeit meiner Schilderung nicht gut zweifelhaft sein kann.

Jetzt handelt es sich also nur noch um die Deutung der adenomatösen Wucherungen. Daß sie nicht maligne sind, ist bereits festgestellt worden, und es handelt sich jetzt um die Frage, ob diese Wucherungen angeborene oder doch teilweise angeborene sein können, oder ob sie postfötal entstanden sind, also bei der Erwachsenen. Ich glaube, wenn überhaupt jemand die Berechtigung hätte, autoritativ aufzutreten, daß ich in dieser Frage die Bescheidenheit außer acht lassen dürfte. Das liegt mir nun zwar fern, besonders hochverdienten Forschern gegenüber, welche ich zu überzeugen habe, aber ich darf wohl auf meine Arbeiten über den Uterus der Föten, Neugeborenen und älterer Kinder hinweisen, wenn ich behaupte, daß nach Entwicklung und Größenverhältnissen des Uterus die Annahme einer kongenitalen Abnormität der Wucherungen, welche ich oben geschildert habe, einfach unmöglich ist. Die Mehrzahl der tiefgreifenden Schleimhautausläufer ist unbedingt nur bei der Erwachsenen entstanden zu erklären, nicht nur, weil sie in ganz anderer Weise in den Muskelinterstitien und an den Lymphbahnen entlang kriechen, sondern auch, weil sie in einer solchen Zahl von der Schleimhaut ausgehen, daß nur ein verschwindend kleiner Bruchteil an der Epitheloberfläche des neugeborenen Uterus Platz hätte. Diejenigen Autoren, welche bei der genetischen Behandlung der Adenomyome und Adenome des Uterus unbedenklich fötale Schleimhautwucherungen befürworten, sollten sich doch den fötalen Uterus einmal ansehen, um sofort zu begreifen, daß nach Hunderten zählende Ausläufer der Schleimhaut keinen Platz darin haben. Dazu kommt aus meiner Erfahrung hinzu, daß in über 100 Uteri von älteren Föten, Neu-

geborenen und Kindern bis zu 14 Jahren die Schleimhautausläufer in der Muskulatur nur selten und dann vereinzelt vorkommen, während ich bei einer nicht so großen Zahl von Uteri Erwachsener trotz weniger sorgfältiger Untersuchung (nicht Serienschnitte) bis jetzt in 12 Fällen zahlreiche tiefe Schleimhautwucherungen in der Uteruswand gefunden habe, und weniger tiefe und vereinzelte Ausläufer noch häufiger.

Diese Tatsachen sprechen eine deutliche Sprache, sodaß man in der Mehrzahl der Fälle sicher nicht fehl geht, wenn man die Schleimhautwucherungen in der Uteruswand für eine Erkrankung der Erwachsenen hält. Natürlich Ausnahmen bestätigen die Regel, und so habe ich auch bei der Beurteilung der früher von mir veröffentlichten Fälle nicht versäumt, für einzelne Uteri der Erwachsenen die kongenitalen Schleimhautausläufer besonders im Myometrium des Fundus und der Tubenecken ohne oder mit gleichzeitigen postfötalen Wucherungen zu berücksichtigen. Ich bin nach meinen heutigen Kenntnissen der Überzeugung, daß ich den kongenitalen Ausläufern viel eher eine zu große Rolle, als eine zu geringe zugeschrieben habe.

Wiederholt habe ich darauf hingewiesen, daß man Schleimhautinseln in der Uteruswand nicht ohne strengen Grund auf die Uterusschleimhaut zurückführen und die mit dem Uteruslumen zusammenhängenden geringeren Ausläufer aus dem Grunde nicht für angeborene Anomalien ansehen soll, weil die tiefen Ausläufer der fötalen Uterusschleimhaut eine Portion Gewebes darstellen, welches bei der Erwachsenen, gleiche Wachstumsfähigkeit mit der übrigen Schleimhaut vorausgesetzt, ganz gewaltige Schleimhautherde, ich möchte sagen, ein Stück Uterushöhle für sich bilden könnten.

Schließlich, wenn jemand durch alle diese Gründe nicht zu bekehren ist und daran festhalten möchte, alle diese Wucherungen in der Uteruswand stammten von angeborenen Übertretern der Schleimhautgrenze, so bitte ich ihn, zu erklären, auf Grund welcher Tatsachen er der fötalen Uterusschleimhaut Fähigkeiten zugesteht, welche die der Erwachsenen nicht haben soll.

Ich darf es mir wohl versagen, dieses Thema weiter auszuspinnen und es der Kritik des Lesers überlassen, aus dem Vergleich des fötalen Uterus mit dem der Erwachsenen den

Schluß zu ziehen, daß die massenhaften Einzelwucherungen im Uterus der letzteren, besonders da sie so häufig vorkommen und an den Lymphbahnen entlang kriechen, unmöglich kongenital sein können.

Die Schleimhautwucherungen, will man sie nun hyperplastische oder adenomatöse nennen, im Myometrium der Erwachsenen sind in ihrer größten Mehrzahl durch ihr quantitatives und qualitatives Verhalten als postfötale Wucherung anzusehen. Dieses auffallende Verhalten der Uterusschleimhaut habe ich durch den Mangel einer Submucosa zu erklären versucht, und aus den mechanischen Läsionen, welchen der Uterus bei therapeutischen Eingriffen, in der Gravidität und unter der Geburt ausgesetzt ist, und hervorgehoben, daß, wenn einmal die kleinen Muskelinterstitien an der Schleimhautgrenze eröffnet sind, das interfascikuläre Bindegewebe dem Vordringen einer hyperplastischen Schleimhaut keinen erheblichen Widerstand mehr leistet. Die ausführliche Behandlung dieser Fragen in meiner früheren Arbeit ist beachtenswert für den Interessenten; ich vermeide hier absichtlich eine Wiederholung von Einzelheiten.

Wenn wir uns nun mit den Tatsachen abfinden wollen, so ist der Schluß unabweisbar, daß das Durchbrechen der physiologischen Grenzen keinen Maßstab für die Malignität gibt, daß dasselbe nicht gleichbedeutend ist mit „Destruktion“ im Sinne der Karzinombildung, und daß wir auch vorläufig wenigstens für die Uterusschleimhaut nicht imstande sind, zu sagen, wo oder wann wir berechtigt sind, von Destruktion zu sprechen.

Es gibt noch kein Mittel, Adenome von Hyperplasien und Karzinome von Adenomen abzugrenzen und die Existenz von Übergängen anatomisch zu beweisen oder zu leugnen. Den Wesensverschiedenheiten dieser Dinge stehen wir mit einem solchen Mangel an Erkenntnis gegenüber, daß jede neue Erfahrung mit Freude zu begrüßen ist. Ich würde es ein Vorurteil nennen, wenn man angesichts der von mir geschilderten Befunde behaupten möchte, die Schleimhautwucherungen seien maligne, weil sie die physiologische Grenze überschreiten. Der Erfahrungssatz, daß die Karzinome die physiologische Grenze überschreiten, läßt sich nicht aprioristisch umkehren.

Schon oben wurde betont, daß die Schleimhautwucherungen freilich sekundär gelegentlich maligne werden können, jedoch schon aus der Häufigkeit meiner Befunde geht hervor, daß die tiefen Schleimhautwucherungen in der Uteruswand nicht so häufig karzinomatös werden können, „andernfalls nämlich das maligne Adenom in der Tiefe bei relativ gesunder oder wenigstens benigner Schleimhautoberfläche ein alltägliches Vorkommnis sein müßte“.

II. Die adenomatösen Wucherungen in der Tubenwand.

Größere adenomatöse Wucherungen in der Tubenwand sind wenig bekannt im Verhältnis zur Häufigkeit ihres Vorkommens; die meisten Autoren, von Chiari an, haben sich meist nur mit den Wucherungen in der Pars isthmica beschäftigt.

Die adenomatösen Tiefenwucherungen der Tubenschleimhaut beweisen noch viel schlagender, als die im Uterus, daß die physiologische Grenze auch von nicht destruierenden Wucherungen keineswegs respektiert wird; so hat auch Lubarsch[2]) „sehr starke adenomatöse Wucherungen der Tubenschleimhaut sowohl bei Tuberkulose, wie bei chronischer eitriger gonorrhoischer Salpingitis beobachtet“.

Auch andere Autoren beschreiben die adenomatöse Salpingitis besonders häufig bei Gonorrhoe und Tuberkulose (Literatur siehe bei Kehrer[3]), und Kehrer hält für den Prädilektionssitz der Salpingitis nodosa die Pars isthmica bei Gonorrhoe, die Pars intramuralis bei Tuberkulose. Dieses und namentlich die Ansicht von Recklinghausens, daß es sich um Urnierenreste handle, haben mich bewogen, mir ein eigenes Urteil zu verschaffen, und ich habe 31 Tuben bei chronischen Erkrankungen untersucht, von denen ich den Herren Kollegen Czempin 1 Fall, Flaischlen 2, Keller 4, Mackenrodt 11, Löhlein 3, Odebrecht 6 und Rumpf 4 Fälle verdanke.

Ich gebe hier eine kurze Übersicht über die Befunde.

Da es sich in der Mehrzahl der Fälle um exstirpierte Tuben handelte, so habe ich den intramuralen Teil nur in wenigen Fällen mituntersuchen können. Die von mir früher als Tubenwinkeladenome veröffentlichten Fälle sind hier nicht einbegriffen. Zur Untersuchung kamen:

12 Tubargraviditäten,	davon 5 Schleimhautwucherungen,	3 leichte,	2 schwere
3 Hydrosalpingen,	„ 3 „	0 „	3 „
2 Hämatosalpingen,	„ 2 „	0 „	2 „
3 Pyosalpingen,	„ 2 „	1 „	1 „
6 versch. Ovarialkrankh.	„ 4 „	2 „	2 „
4 Uteri myomatosi	„ 2 „	1 „	1 „
1 Carcin. uteri	„ 1 „	0 „	1 „
31 Fälle			

mit 19mal Salping. follic. und 7 leichten, 12 starken Tiefenwucherungen, der Quantität und Tiefenausdehnung nach beurteilt. Die Tiefenwucherung nenne ich bedeutend, wenn sie die Serosa erreicht und wenn auf fast jedem Schnitt auf längeren Strecken Kanäle oder Cysten in der Muskulatur vorhanden sind. In den stärksten Graden, nämlich in 3 Fällen, sieht auf großen Strecken jeder Tubenquerschnitt aus wie ein großlöcheriges Sieb (Fig. 1, Taf. XIII).

Diese Zahl positiver Befunde, und zwar hauptsächlich vieler tiefer Schleimhautwucherungen ist erstaunlich groß und wird geringer im Procentsatz anzuschlagen sein, wenn ich bedenke, daß ich aus einem größeren Material mir meine Fälle aussuchen und manche makroskopisch entdecken konnte. Die angeführten Krankheiten gaben den Grund zur Operation; in allen Fällen waren außerdem entzündliehe Adhäsionen an den Adnexen vorhanden. In 10 Fällen fand ich ferner teilweise Verdickung der Tube; verdickt war 3mal der Isthmus und der Tubenwinkel des Uterus (v. Recklinghausen) oder Pars intramuralis, 2mal der Isthmus allein, nahe dem Uterus, 2mal der uterine Tubenteil, etwas entfernter vom Uterus, 2mal der mittlere Teil der Tube und 1mal die ganze Tube. Diese Wandverdickung beruht auf Muskelhyperplasie und zum geringeren Teil auf cystischer Dilatation der eingestreuten Schleimhautausläufer.

Mikroskopisch fanden sich stets Infiltrate der Tubenwand, Gefäßverdickung, zuweilen Endarteriitis, öfters Mesarteriitis, und in einem Drittel der Fälle bindegewebige Entartung der Tubenwand.

Der Sitz der Salpingitis verteilt sich folgendermaßen: Pars intramuralis plus isthmica 3 Fälle, der ganze uterine Tubenteil allein 5 Fälle, uteriner Tubenteil mit Ausnahme der zunächst dem Uterus gelegenen Partie 2 Fälle, kürzere Strecke in der Mitte der Tube nahe dem Übergang zur Ampulle 1 Fall, Ampulle 4 Fälle, ganze Tube Pars isthmica und ampullaris bis zum Fimbrienende 4 Fälle, davon einer mit nur vereinzelten Ausläufern und 3 schwere Fälle. Besondere Bevorzugung der mittleren Muskelschichten fand ich 2mal, Wucherungen bis in die äußeren Muskelschichten 12mal, davon 6mal bis zur Serosa und 2mal bis tief ins Lig. latum; von den beiden letzteren Fällen 1mal in der Pars isthmica, zunächst dem Uterus, in dem anderen Falle auf einer größeren Strecke der Pars isthmica bis fast zur Mitte der Tube hin.

Nur in einem Falle waren die äußeren Muskelschichten fast ausschließ-

lich von kleinen Cysten besetzt; es fanden sich jedoch auch hier Kommunikationen mit dem Tubenlumen vereinzelt. Ebenfalls vereinzelten Zusammenhang mit dem Tubenlumen fand ich in 4 Fällen, massenhaften Zusammenhang in 4 Fällen. In den übrigen Fällen fand ich keine Kommunikationen mit dem Tubenlumen, gebe aber zu, daß solche vereinzelt bestanden haben mögen, da ich nicht immer Serienschnitte angelegt habe. Diese Fälle betrafen aber cystische Adenome, meist großcystische, oft mit Bindegewebsschrumpfung, so daß, wie von Franqué[4] meint und unbedingt zuzugeben ist, Kommunikationen früher bestanden haben mögen. Dies ist um so wahrscheinlicher, wenn sich Cysten in der Muskulatur und zugleich in der Schleimhaut selbst finden.

Eine besondere Bevorzugung irgend einer Wand, etwa der hinteren oder oberen (von Recklinghausens Tubenwinkeladenomyome) konnte ich niemals nachweisen.

Betreffs der Morphologie dieser Schleimhautwucherungen in der Tubenwand kann ich mich kurz fassen.

In der Mehrzahl der Fälle haben die drüsigen und cystischen Räume keinerlei auffallende Merkmale oder auch nur solche, welche an sich unbedeutend, aber doch durch häufige Wiederkehr dem mikroskopischen Bilde ein besonderes Gepräge gäben; genau betrachtet sieht freilich fast niemals ein Fall genau so aus, wie der andere; manchmal überwiegen die einzelnen großen, unregelmäßigen Cysten, manchmal Gruppen von kleineren Cysten, auch solcher, welche aus mehreren Cysten zusammengesetzt sind, so daß dünne Scheidewände vorspringen; ich möchte diese Cystengruppen mit Seifenschaum vergleichen; ihre Konturen sind der Kreisform genähert. In anderen Fällen sind die Cysten klein, isoliert, auf dem Schnitt kreisrund oder sternförmig, rosettenförmig; wiederum in anderen Fällen stehen die Cysten an Zahl hinter den Schläuchen zurück, und wo Cysten vorhanden, da erscheinen sie höchst unregelmäßig. Die Schläuche sind sehr selten eng, meistens dilatiert und reich verzweigt. Die Verzweigung ist in einzelnen Fällen unglaublich groß; von einem einzigen Ausläufer des Tubenlumens werden Strecken der Tube von über 1 cm Länge in allen Schichten mit Schläuchen besiedelt. Die Verzweigung ist nicht leicht zu verfolgen, weil sie seltener in eine Schnittebene fällt, doch wo dies der Fall ist, sieht man eine baumförmige Verästelung, deren Ausgangspunkt oder Stamm meist dem Centrum zugewandt ist, wenn er nicht gar in das Tubenlumen einmündet. Wo immer mit dem Tubenlumen größere adenomartige Wucherungen zusammenhängen, da geht stets vom Tubenlumen ein größerer Ast ab, der sich weiterhin nach der Peripherie zu teilt (Fig. 2, Taf. XIII). Die Schläuche folgen oft dem Verlauf der Gefäße.

Das Epithel ist so wechselnd von Fall zu Fall und auch in ein und demselben Fall, daß man auch hierin kein besonderes Charakteristicum finden kann.

Das Schleimhautbindegewebe, meist spärlich, begleitet die adenomatösen

Wucherungen nur sehr wenig und verliert sich häufig in der Peripherie; die Schläuche und Cysten liegen dann häufig ganz nackt in der Muscularis oder im perivaskulären oder subserösen Bindegewebe. Ein richtiges cytogenes Bindegewebe habe ich nie gefunden.

Die Muskulatur liegt selten konzentrisch um die Schläuche und Cysten angeordnet; breitere Umhüllung mit dichten Zügen hyperplastischer Muscularis findet sich nur in der Minderzahl, ausschließlich im Anschluß an die epithelialen Wucherungen. Selbständige Muskelhyperplasie ist häufiger. In allen Fällen ist das Bindegewebe und die hyperplastische Muskulatur regellos verteilt; die innerste Muskelschicht nimmt am wenigsten an der Hyperplasie teil, hauptsächlich die mittlere Schicht.

Das Tubenlumen ist unregelmäßig; neben dilatierten Partien mit mehreren Ausläufern treten plötzlich stark verengte Strecken ohne Schleimhautfalten auf. An den Ausläufern entlang erstreckt sich zuweilen hyperplastische Muskulatur bis an das Tubenlumen selbst heran unter Durchbrechung der longitudinalen innersten Muskelschicht.

Seltener als die schlauchförmigen Ausläufer sind größere Aussackungen des Tubenlumens, welche wie Herniensäcke oder ganz breitbasig in die inneren Muskelschichten einfallen und weiterhin engere Verzweigungen in die Muskelinterstitien senden.

Die Schleimhaut ist in den übrigen Teilen der Tube, wo keine Ausläufer vorhanden sind, sehr verschieden geartet. Bei den Tubargraviditäten fand ich starke, pseudofollikuläre Salpingitis und starke Wulstung der Schleimhaut in 2 der genannten 5 Fälle, verbunden mit Verklebung von Schleimhautfalten; in den 3 anderen Fällen war die Tubenschleimhaut nicht hervorragend stark verändert. Da ich bei den 12 Tubargraviditäten, welche ich untersucht habe, mehrfach starke Schleimhautveränderungen, besonders pseudofollikuläre Salpingitis gefunden habe, so fällt auf, daß die adenomatösen Wucherungen sowohl der Zahl als der Schwere nach nicht hervorragen; nur in 2 Fällen waren sie bedeutend. Auch bei Pyosalpinx hatte ich stärkere Wucherungen erwartet, nachdem ich bei Hydrosalpinx und Hämatosalpinx ganz bedeutende gefunden hatte.

Von dieser Mehrzahl der Fälle hebt sich nur einer heraus, welcher in der Drüsenform, in der Vereinigung mehrerer Kanäle zu einer Ampulle, Verteilung des Bindegewebes und Zellhöhe je nach Sitz der Epithelien sich mit den Adenomyomen von Recklinghausens vergleichen läßt, jedoch hat dieser Fall zahlreiche Kommunikationen mit dem Tubenlumen, und vielfach gehen baumartige, starke Verzweigungen vom Tubenlumen ab, welche durchaus nicht typisch sind, sondern mit denen der übrigen Fälle übereinstimmen.

Wie sollten wir diese Befunde anders auffassen können, denn als postfötale Schleimhautwucherungen; alle Stadien sind vorhanden, von der Abschnürung einzelner Cysten in der Schleim-

haut, der sogen. Salpingitis pseudofollicularis, dem Eindringen einzelner kurzer Schleimhautschläuche in die Muscularis, Verzweigung solcher Schläuche und Abtrennung einzelner Cysten von ihnen, enorme adenomatöse Verzweigung der von der Schleimhaut abgehenden Äste durch alle Schichten der Tubenwand und bis in das Lig. latum. Ebenso bei überwiegend cystischer Form, pseudofollikuläre oder follikuläre Salpingitis, Abgang von Schleimhautausstülpungen und Cysten in allen Schichten der Tubenwand. In der Mehrzahl der Fälle, vor allen Dingen bei den schwersten Fällen, ist das Übergreifen der Schleimhaut in die Muskulatur so häufig und so klar, daß ein anderer Erklärungsversuch nur an den Haaren herbeigezogen sein würde. Kürzlich hat Schickele[5] zwar gegen die Abstammung der Tubenwandadenome von der Schleimhaut den früher bereits von von Recklinghausen erhobenen Einwand als einzige Abwehr gegen zahlreiche triftige Gründe verschiedener Autoren wiederum ins Feld geführt, daß die Tubenschleimhaut keine Drüsen besitze und deshalb auch keine Adenome liefern könne. Dieser Einwand ist jedoch nicht stichhaltig, denn wenn sie normalerweise keine besitzt, so kann sie doch pathologischerweise solche besitzen oder bilden, und wenn man die schlauchförmigen Ausstülpungen der Tubenschleimhaut nicht Drüsen nennen mag, so mag der Ausdruck „Adenom“ vielleicht durch einen neu zu erfindenden Namen ersetzt werden, aber an der Tatsache, daß diese vorläufig „adenomatös“ genannten Wucherungen offensichtlich aus der Schleimhaut hervorgehen, ändert das natürlich nicht das Geringste. Auf die Hypothese von Recklinghausens habe ich an anderer Stelle zurückzukommen und will dort erörtern, ob sie etwa einzelne Fälle erklären kann, wir können jedoch aus der obigen Schilderung nur entnehmen, daß diese Hypothese die Tubenschleimhautwucherungen im allgemeinen nicht erklären kann und auch gar nicht zu erklären braucht, da das Hervorgehen der Wucherungen aus der Schleimhaut in der Mehrzahl der Fälle auf der Hand liegt.

In manchen Fällen ist dieses Hervorgehen aus der Schleimhaut kaum oder garnicht mehr kenntlich, weil der Zusammenhang unterbrochen wird; trifft man nun alle Schichten der Tubenwand mit Drüsen durchsetzt, ohne ihren Zusammenhang

mit der Schleimhaut nachweisen zu können, so liegt die Versuchung nahe, an eine anderweitige Herkunft der Drüsen zu denken. Jedoch habe ich mich überzeugt, daß ein einziger enger Schleimhautausläufer zahllose Verzweigungen in alle Wandschichten senden kann und zwar auf sehr große Strecken. Es macht dieser Befund angesichts des wenig veränderten Tubenlumens einen außerordentlich merkwürdigen Eindruck; er erinnert an eine Wasserleitung, in deren Röhren das Wasser unter hohem Druck steht; durch die kleinste Öffnung spritzt das Wasser aus und bildet eine Fontäne. — Unter einem solchen Druck scheint das Epithel der entzündlichen Schleimhaut zu stehen, daß es die geringsten Lücken benutzt, um sich von hieraus in zahllose Interstitien zu ergießen.

Wird diese eine Kommunikation später durch Bindegewebswucherung verlegt, so wird hierdurch die Unabhängigkeit der adenomatösen Wucherung von der Schleimhaut vorgetäuscht, wie auch v. Franqué annimmt.

Daß wir bei dem häufigen Vorkommen der Tubenschleimhautwucherungen nicht angeborene Fehler voraussetzen dürfen, versteht sich von selbst; ich müßte genau die Gründe wiederholen, welche ich oben auf die Wucherungen der Uterusschleimhaut angewandt habe, wollte ich das genauer begründen. Ich will deshalb nur hinzufügen, daß kongenitale Abstecher der Tubenschleimhaut in die Muscularis überhaupt noch nicht beobachtet sind und meinen Beobachtungen zufolge wohl zu den allergrößten Seltenheiten gehören dürften.

Die Wucherungen der Tubenschleimhaut in der Muskelwand kommen also nicht nur bei Gonorrhoe und Tuberkulose, sondern bei entzündlichen Processen aller Art vor, und wir dürften wohl nicht fehlgehen, wenn wir in den entzündlichen Reizen die Ursache der hyperplastischen Veränderungen an der Schleimhaut und Muskulatur zugleich sehen.

Es ist nun ganz erstaunlich, daß Wucherungen der Tubenschleimhaut die Grenze überschreiten dürfen, ohne daß man sie als maligne Neubildung anhält; alle Autoren lassen sie ruhig als benigne und postfötal passieren. Wie häufig müßte nämlich das Tubenkarzinom sein, wenn alle diese Fälle maligne Neubildungen wären.

Ich habe zwar in einem Falle von Adenokarzinom und Sarkom der Tube (Operateur Dr. Rumpf) epitheliale Räume analog denen der Salpingitis follicularis adenomatosa in den äußeren Schichten der Tubenwand gesehen, aber was besagt ein Fall und welche Berechtigung hätte man, das eine als die Folge des anderen anzusehen.

Welche Inkonsequenz würde es nun bedeuten, wenn wir bei ganz analogen Vorgängen, welche noch dazu so nahe verwandte Organe betreffen wie Uterus und Tube, das eine Mal benigne, das andere Mal maligne Neubildung annehmen wollten. Ich denke doch, was den Tuben recht ist, das muß dem Uterus billigerweise auch zugestanden werden, und nach diesen Erörterungen halte ich daran fest, daß es Schleimhautwucherungen gibt, welche die physiologische Grenze überschreiten, die ganze Tubenwand bis in das Lig. latum und ebenso die ganze Uteruswand, sowie die größten Myome durchsetzen können, ohne eine „maligne Neubildung zu sein. Destruierend sind sie nur, insofern sie den Zusammenhang der Gewebe stören und durch Druck auch auf die Ernährung der Umgebung ungünstig einwirken können. Maligne oder destruierend im Sinne eines Karzinoms sind sie von vornherein nicht. Im Gegenteil, diese tiefen Schleimhautwucherungen sind zum großen Teil sicher benigne, und wer sich die Mühe gibt, ein paar Dutzende von altersatrophischen Uteri zu durchsuchen, der wird bestimmt die Überreste der Wucherungen in Gestalt von epithelialen Cysten im Myometrium finden, besonders im Uterusscheitel und an den Tubenecken, wie ich in jener Arbeit[1] geschildert habe. In den Tuben ist dasselbe ebenfalls häufig.

Ferner ist es auch für unsere Frage gleichgiltig, ob man diese Wucherungen hyperplastische nennen will oder adenomatöse; sie entstehen zwar wohl meist unter entzündlichen Reizen, aber irgend welche durchschlagende Kriterien besitzen wir hier vorläufig ebenso wenig, wie für Wucherungen an anderen Geweben.

Schließlich mache ich darauf aufmerksam, daß ich auch eine adenomatöse Wucherung in einer Bauchnarbe demonstriert[6] und ausführlich beschrieben habe, welche meiner Deutung nach von der Uterusserosa ausging und ebensowenig für maligne oder angeboren erklärt werden kann.

Ich schließe deshalb mit der Behauptung, daß die Verallgemeinerung des Satzes, das Überschreiten der physiologischen Gewebsgrenzen sei gleichbedeutend mit maligner oder destruierender Neubildung, nicht zu Rechte besteht. Für die Uterus-Tubenschleimhaut und Serosa des Peritonaeums ist diese Verallgemeinerung sicher falsch. Es wird hiermit die Ansicht vieler pathologischer Anatomen aufs neue gekräftigt, „daß das infiltrierende Wachstum allein nicht unbedingt den Charakter der Bösartigkeit ausmacht“, wie Borst[7] sagt.

Es ist jedoch zur Zeit gänzlich unmöglich, festzustellen, wo die Grenze zwischen gutartigem infiltrierenden und bösartig destruierendem Wachstum liegt, zumal sekundäre Übergänge unbedingt vorkommen.

Auf der anderen Seite kann die Behauptung einiger Autoren (Lubarsch, von Hansemann), daß man den „malignen Adenomen“ oder „adenomatösen Karzinomen“ ihre Malignitiät histologisch nicht ansehen könne, doch höchtens in subjektiver Form Anspruch auf Geltung machen. Bei aller Hochachtung vor dem universellen Wissen und großen Können der genannten Autoren muß ich doch hervorheben, daß hier die viel größere Erfahrung der Gynäkologen entscheidet. Als Nicht-Gynäkologe komme ich vielleicht nicht in den Verdacht, pro domo zu sprechen, wenn ich berichte, daß an der Kgl. Universitäts-Frauenklinik zu Berlin die Diagnose auf „malignes Adenom“ jedes Jahr durchschnittlich einige Male an der Lebenden aus kurettierten Stückchen gestellt wird. Herr Geheimrat Olshausen war so liebenswürdig, mir mitzuteilen, daß in den Fällen, welche zur Operation kamen, niemals ein Irrtum vorgekommen sei.

Es handelt sich bei der Diagnosenstellung auf „malignes Adenom“ nicht um eine pathologisch-anatomische Abzweigung vom Karzinom überhaupt, sondern es handelt sich pathologisch-anatomisch um die Diagnose eines auf dem Boden der hyperplastischen Schleimhaut entstehenden Karzinoms, welches, wahrscheinlich gerade weil es aus hyperplasierenden Drüsen entsteht, drüsige Formen beibehält; und klinisch handelt es sich um die Erkennung einer malignen Geschwulst aus kürettierten Teilchen, welche weder immer geschichtetes Epithel noch solide Zapfen, und am allerwenigsten

die „Destruktion erkennen lassen und um die hierdurch allein gegebene Möglichkeit der operativen Lebensrettung.

Ich erinnere daran, daß es Zeiten gab, in welchen die Möglichkeit einer histologischen Krebsdiagnose aus kürettierten Teilchen der Uterusschleimhaut überhaupt bestritten wurde. Heutzutage stellt fast jeder Gynäkologe und Pathologe diese Diagnose, deshalb bezweifle ich fast, ob folgendes Citat aus Borsts Geschwulstlehre S. 784 wörtlich zu nehmen ist: „Man kann meiner Meinung daher auch ein Karzinom nur dann als solches diagnostizieren, wenn die abnorme Wachstumsrichtung hervorgetreten ist, und bin ich nicht der Meinung einiger Autoren (Karg), daß man einem pathologisch veränderten, aber in normaler Lage, also innerhalb seiner physiologischen Grenzen sich befindenden Epithel bereits ansehen kann, daß es krebsig ist.“

Wenn dieses wörtlich zu nehmen und richtig wäre, dann würden jährlich viele Tausende von Uteri auf Grund falscher Diagnose exstirpiert.

Um mich am Schlusse kurz zu fassen, so hoffe ich gezeigt zu haben, daß bei Erwachsenen unter entzündlichen Reizen aller Art nicht nur bei Gonorrhoe und Tuberkulose häufig Salpingitis follicularis und tiefe adenomatöse Schleimhautwucherungen in allen Teilen der Tube bis zum ampullären Ende hin und in allen Schichten der Tube bis in das Lig. latum hinein vorkommen; ferner, daß analoge tiefe adenomatöse Schleimhautwucherungen im Uterus ebenfalls postfötal entstehen und alle Schichten durchsetzen können, ohne karzinomatös zu sein.

Dem verschiedenen Schleimhautcharakter entsprechend beteiligt sich das Stroma an den Wucherungen in der Tubenwand weniger, im Uterus meist erheblicher und begleitet die Wucherungen der Drüsen oft in großer Menge. Auch die Muskulatur hyperplasiert nicht selten gleichzeitig, häufiger und relativ mehr in den Tuben, als im Uterus. Jedenfalls kommen gar nicht so selten die Schleimhautwucherungen sowohl in der Tubenwand, als im Myometrium ohne muskuläre Hyperplasie vor; ob die letztere in allen Fällen nachfolgt, ist nicht zu erweisen.

Die karzinomatöse Entartung dieser von Haus aus

benignen Adenome kommt im Uterus und zwar in der Tiefe, an der peripherischen Teilen der Wucherungen beginnend, im Myometrium vor, wahrscheinlich nicht selten; keinesfalls ist sie die Regel, in der Tube aber jedenfalls eine große Ausnahme. Das Überschreiten der physiologischen Grenzen allein beweist nicht Karzinom; infiltrierendes Wachstum ist nicht gleichbedeutend mit destruierendem; das „maligne Adenom" oder das „Karzinom mit erhaltenem Drüsentypus" (Lubarsch) ist histologisch unterscheidbar vom einfachen Adenom.

Literatur.

1. Robert Meyer: Über Drüsen, Cysten und Adenome im Myometrium bei Erwachsenen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 42, 43, 44.
2. Lubarsch: Pathologie der Geschwülste. Ergebn. d. allgem. Pathologie u. s. w. Jahrgang VII, Wiesbaden 1902.
3. Kehrer: Path.-anat. Beitr. z. sog. Salpingitis isthm. nodosa. Heyars Beitr. z. Geb. u. Gyn. Bd. V.
4. von Franqué: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 42.
5. Schickele: Dieses Archiv Bd. 64.
6. Robert Meyer: Adenomatöse Wucherung in einer Bauchnarbe. Verhandlungen d. Ges. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin. Sitzung v. 12. Dez. 1902, u. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. (noch nicht erschienen).
7. Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIII.

Fig. 1. Cystische Salpingitis bei Tubargravidität. T = Tubenlumen.

Fig. 2. Adenomatöse Wucherungen bei Hämatosalpinx. T = Teil der Tubenschleimhaut, von welcher die Wucherungen ausgehen.

XVI.
Lymphosarkom des Mittelfells mit Übergang in den Rückgratskanal.

(Nach einem Vortrage, gehalten in der Warschauer ärztlichen Gesellschaft am 25. März 1902.)

Von

Dr. L. Bregman,
Primararzt

und

Dr. J. Steinhaus,
Prosektor
am Israelitischen Spital in Warschau.

I. Klinischer Teil.

Die Neubildungen des Mittelfells sind sowohl wegen ihrer relativen Seltenheit, als wegen der Schwierigkeiten bei der Diagnose besonders beachtenswert. Wenn wir bedenken, wie viele verschiedene Organe hier in einem kleinen Raume zusammengedrängt liegen, so wird es begreiflich, daß auch das klinische Bild in solchen Fällen, namentlich in einem weniger vorgeschrittenen Stadium, sehr verschiedenartig ausfallen muß. Den Ausgangspunkt der Neubildungen bildet in manchen, wahrscheinlich nur seltenen Fällen die Thymus, in den meisten die Lymphdrüsen, die gruppenweise zerstreut im Mittelfellraume liegen und daher eine umso größere Vielgestaltigkeit der klinischen Symptome bedingen. Schon aus diesem Grunde verdient ein klinisch genau beobachteter Fall mit Sektion veröffentlicht zu werden. Der Fall, über den wir im folgenden berichten, ist außerdem ausgezeichnet durch eine ungewöhnliche Komplikation seitens der nervösen Organe — des Rückenmarks und der Nervenwurzeln — bedingt durch das Eindringen der Neubildung in den Rückenmarkskanal.

P. L., 19 Jahre alt, aus Bialystok, unverheiratet, wurde am 23. Dez. 1902 auf die Abteilung des Kollegen Rappel aufgenommen, am 3. Januar auf die Nervenabteilung versetzt. Ihr Vater ist gesund, die Mutter hysterisch. Geschwister gesund. Pat. war früher gesund, beschäftigte sich mit Fleischverkauf. Vor 2½ Jahren ein Hautausschlag auf beiden Armen in Form

roter Flecke. Vordem soll irgend ein Bläschen in den Genitalien bemerkt worden sein. Der Arzt verordnete Quecksilbereinreibungen; sie bekam deren 36. Der Ausschlag verschwand sehr bald, andere Symptome, namentlich auch Rachenerscheinungen waren nicht vorhanden.

Pat. vermutet, daß sie sich von ihrer Schwester, welche einen ähnlichen Ausschlag hatte, angesteckt hat. Letztere hatte ein Biergeschäft und hielt mehrere Burschen, von denen einer krank gewesen sein sollte. Patientin negiert sexuellen Verkehr, bei der Untersuchung jedoch Hymen fehlend.

Das gegenwärtige Leiden begann vor etwa 2¼ Monaten. Patientin erwachte nachts mit einem heftigen Schmerz im Rücken, namentlich in der linken Schulterblattgegend. Der Anfall währte etwa 2 Stunden. Dasselbe wiederholte sich in der zweitnächsten Nacht und dann 1—3 mal wöchentlich, immer nachts. Der Schmerz verbreitete sich allmählich auf die linke Schulter und die obere Extremität bis zur Hand, namentlich auf ihrer Unterseite; er war auf der Vorderfläche stärker als auf der dorsalen; die Finger blieben frei. Der Schmerz war stechend und brennend. Zuletzt traten die Anfälle auch tagsüber auf, aber auch außerhalb desselben empfindet Patientin momentan ein Stechen an denselben Stellen, wo auch die Anfälle sich lokalisieren. Im Rücken geht der Schmerz manchmal auch auf die andere Seite über. In den letzten Wochen gesellte sich während der Anfälle ein Schmerz am Sternum, derselbe hat hier einen anderen Charakter als anderwärts; Patientin vermag ihn jedoch nicht näher zu definieren. Ferner empfindet Patientin Parästhesien (Vertäubungsgefühl) im linken Vorderarm, namentlich auf der Unterseite. Seit 4 Wochen wurde ein progredientes Engerwerden der linken Lidspalte bemerkt.

Im übrigen fühlt sich Patientin gesund. Seit ¼ Jahr Stuhlverstopfung, seit einiger Zeit eine gewisse Schwierigkeit beim Harnlassen.

Die objektive Untersuchung ergab folgendes:

Patientin von mittlerem Wuchse, mäßigem Ernährungszustande, anämisch. Puls 80, regelmäßig. Atmung normal. Innere Organe normal, Herzdämpfung nicht vergrößert, am Sternum keine Dämpfung, Herztöne rein. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Am inneren Rande des M. sternocloidomostoidicus Druck empfindlich. Druck und Perkussion am Sternum nicht empfindlich.

Die Wirbelsäule ist im Dorsal- und Lumbalteil etwas druckempfindlich, am stärksten in der Höhe des 1. und 2. Dorsalwirbel. Dagegen erweist sich ein Druck auf das Schulterblatt und die Gegend, wo sich die Schmerzen lokalisieren, als nicht schmerzhaft.

Die linke Lidspalte bedeutend enger als die rechte; das linke Auge kann nicht weit geöffnet werden. Die linke Pupille gleichfalls verengt.

Beide Pupillen reagieren gut bei Beleuchtung und Accomodation. Keine anderen Störungen im Gebiete der Hirnnerven.

Beide Gesichtshälften in Bezug auf Röte und Feuchtigkeit gleich. In der linken oberen Extremität leichte Sensibilitätsstörungen Patientin unterscheidet nicht spitz von stumpf, Schmerzempfindung geringer als rechts. Diese Störungen sind am ausgesprochensten am Vorderarme.

Motilität der linken OE unverändert, Reflexe mäßig, Muskeltonus normal. Untere Extremitäten normal. Patientin geht gut. Sehnenreflexe nicht erhöht.

So war das Krankheitsbild beim Eintritt der Patientin ins Spital. Wir hatten Schmerzanfälle im linken Schulterblatt, der linken OE und am Sternum, Paraesthesien derselben Stellen, objektiv eine Verengerung der linken Lidspalte und Pupille, anamnestisch Verdacht auf Lues. Wir hielten deshalb für wahrscheinlich ein Gummi, bezw. Meningitis syphilitica mit Druck auf die Nervenwurzeln, und zwar vornehmlich auf die 1. Dorsalwurzel, in geringerem Grade auf die 8. cervicale, vielleicht auch auf die 2. dorsale. Wir stützen uns bei der Lokalisation des Leidens vorzüglich auf die Lidspalten und Pupillensymptome. Dieselben werden bekanntlich bedingt durch eine Läsion von Fasern, welche aus dem Centrum ciliospinale stammen, durch die Rami communicantes zum Halssympathicus ziehen und weiter durch den Plexus caroticus bis zu den Muskeln — Orbitalis inferior, Palpebralis sup. und Dilatator pupillae — sich verbreiten. Ihre Lähmung bewirkt eine Verengerung der Lidspalte und Pupille, ihre Reizung dagegen Erweiterung derselben Den Lähmungssymptomen gesellt sich manchmal hinzu eine Retraktion des Bulbus, oder auch eine Verkleinerung derselben; bei unserer Patientin fehlte beides. Es fehlten ferner vasomotorische und schweiß-sekretorische Störungen im Gesichte, wie solche bei Läsionen des Halssympathicus beobachtet werden.

Schon Claude Bernard hatte den experimentellen Nachweis geliefert, daß die betreffenden Fasern von den ersten zwei Dorsalwurzeln abstammen. Fräul. Klumpke bewies, daß die genannten Symptome (ohne die vasotonischen Störungen) beim Hunde auftreten nach Durchschneidung im Intervertebralloch der 8. cervicalen und namentlich der 1. Dorsalwurzel. Durch klinische und anatomische Beobachtungen wurde festgestellt, daß die gleiche Lokalisation auch für den Menschen giltig ist. Bruns hat in seinem kürzlich erschienenen Referat über Rückenmarkslokalisationen[1]) sich gleichfalls dahin ausgesprochen, daß der M. dilatator pupillae

[1]) Bruns, Centralblatt für die Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie. 1901. No. 5.

nicht bloß von der 1. dorsalen, sondern auch von der 7. und 8. cervicalen Wurzel innerviert wird.

Die objektiven Sensibilitätsstörungen unserer Patientin stimmten damit überein. Nach dem Edinger-Starschen Schema innerviert die 1. Dorsalwurzel einen schmalen Streifen längs des Ulnarrandes der oberen Extremität bis zum Handgelenk; der obere Teil dieses Streifens gehört vielleicht schon der 2. Dorsalwurzel an. Bei unserer Patientin waren die Störungen und auch die Parästhesien am ausgesprochensten am Vorderarme, d. h. im Gebiete der 1. Dorsalwurzel. Am Oberarme waren die Symptome geringeren Grades. Im Gebiete der 8. Cervicalwurzel dagegen — der ulnare Teil der Hand bis zur Mittellinie des 4. Fingers und ein schmaler Streifen längs der volaren und dorsalen Fläche des Armes — fanden sich keine Störungen.

Diagnostisch war ferner zu erwägen, ob die fragliche Läsion extra- oder intravertebral, und in letzterem Fall, ob intra- oder extramedullar, saß? Da die Brustorgane keine Veränderungen aufwiesen, so war es wahrscheinlicher, ein intravertebrales Leiden anzunehmen, umsomehr als einige Wurzeln lädiert waren, also auch der druckerregende Herd eine größere Ausbreitung haben müßte. Betreffend die Frage, ob ein intra- oder extramedulläres Leiden, so können die Augensymptome in beiden Fällen vorkommen, sind jedoch bei Rückenmarksläsionen weniger ausgeprägt und minder konstant, als bei Wurzelläsionen: bei den letzteren kann die Totalität der bezüglichen Fasern leichter lädiert werden, als im Rückenmark, wo das Centrum zwei, oder sogar drei Segmente einnimmt (Kraus[1]).

Der Beginn mit neuralgiformen Schmerzanfällen könnte für ein extramedulläres Leiden verwertet werden, wird aber manchmal auch bei medullären Herden und nicht nur bei Neubildungen, sondern auch bei Entzündungen beobachtet. Der leichte Grad der objektiven Sensibilitätsstörungen angesichts der so ausgesprochenen Reizerscheinungen dürfte gleichfalls im Sinne einer Wurzelläsion zeugen. Andrerseits konnte außer unbedeutenden Blasenstörungen — Schwierigkeit beim Harnlassen — kein sicheres

[1]) Kraus citiert nach Leyden und Goldscheider Erkrankungen des Rückenmarks und der Medulla oblongata in Nothnagels Spez. Pathol. und Therapie. Bd. X.

Symptom für ein Ergriffensein der Medulla nachgewiesen werden: keine Parese der unteren Extremitäten, keine Andeutung vom Brown-Sequardschen Symptomenkomplex, keine Reflexsteigerung auf der Seite der Läsion.

Resümierend konnten wir mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit ein extramedulläres Leiden diagnostizieren.

Da zu den Reizsymptomen sich bereits Ausfallssymptome hinzugesellten, mußte — nach dem Gesetze Sherringtons — das Leiden bereits eine größere Ausbreitung gewonnen haben. Das Vorherrschen sensibler Störungen wies auf eine vorwiegende Beteiligung der hinteren Wurzeln.

Ein Wirbelleiden — Caries oder Neubildung — war angesichts der geringen Empfindlichkeit der Wirbel bei Druck und mangelnder Empfindlichkeit bei Körperbewegungen, des Fehlens spontaner Schmerzen nicht wahrscheinlich, konnte aber in so früher Krankheitsperiode nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Der Anamnese nach war Lues als ätiologisches Moment mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, und dies bestärkte uns in der Diagnose einer extramedullären Wurzelläsion, da bekanntlieh die Rückenmarkshäute eine Prädilektionsstelle für syphilitische Affektionen abgeben.

Wie verordneten eine Cure mixte mit Hg-Einreibungen und Kali jodatum. Der weitere Verlauf war folgender:

Die Schmerzen und Parästhesien waren fast konstant, steigerten sich nachts. 19. Januar. Deutliche Atrophie der letzten M. interosseus der linken Hand mit fibrillärem Zittern der atrophischen Muskeln, ein Symptom, das mit der obigen Diagnose übereinstimmte und das Bild einer Kompression der Rüekenmarkswurzeln vervollständigte.

23. Januar nachmittags erhebliche Verschlimmerung. Plötzliche Schwäche der Beine. Nach einigen Stunden konnte Patientin sich nicht mehr auf den Beinen halten.

24. Januar. Beide untere Extremitäten fast vollständig gelähmt (die rechte noch mehr als die linke). Anästhesie an den Beinen und am Rumpfe hinaufreichend bis zur 3. Rippe. Sehnenreflexe gesteigert, rechts sogar Fußclonus; Hautreflexe lebhaft, ausgesprochener Babinski, Harn- und Stuhlretention. Bemerkenswert ist, daß die Schmerzen im Arme und in der Schulter zugleich vollständig aufhörten. Körpertemperatur 39. Puls 132.

25. Januar war die Lähmung der Beine bis auf minimale Zehenbewegungen vollständig. Lähmung der Rumpfmuskeln, Patientin kann nicht

sitzen. Die Sehnenreflexe haben rapid abgenommen, links 0, rechts bloß ein sehr schwacher Patellarreflex. Temperatur 40,3°.

26. Januar. Temperatur 39°. Die Zehenbewegungen rechts bessern sich.

Vom 27. Januar wird die Besserung deutlich. Die Bewegung der Unterextremitäten kehren allmählich wieder, zuerst der rechten, später auch der linken Unterextremität. Zugleich kehren auch die Sehnenreflexe wieder; bereits am 27. Januar sind sie gesteigert, namentlich rechterseits. Nach einigen Tagen findet sich nicht bloß Fuß-, sondern auch Patellarclonus. An die Stelle der Harnretention trat anfangs Inkontinenz ein, nach einigen Tagen besserte sich auch dies Symptom, die Kranke begann Harndrang zu empfinden und konnte, obgleich schwierig, ihren Harn spontan entleeren. Auch die Sensibilität besserte sich etwas, sodaß wir anfangs Februar nur noch eine Hypästhesie in den peripherischen Teilen der Unterextremitäten konstatieren konnten. Die Körpertemperatur kehrte bald zur Norm zurück.

Indes zugleich mit der Besserung der genannten Symptome traten wieder Schmerzen und Parästhesien in den zuerst ergriffenen Partien, linkes Schulterblatt, obere Extremität, Brust, auf. Dieselben waren anfangs mäßig, später wurden sie sehr heftig. Die Ungleichheit der Pupillen und Lidspalten, sowie die Sensibilitätsstörungen an den oberen Extremitäten blieben unverändert. Die Atrophie der kleinen Handmuskeln wurde immer stärker, später ging dieselbe auch auf die Vorderarmmuskeln über. Dementsprechend wurden die Bewegungen der Hand mehr beschränkt: die mittleren und Endglieder der Finger können nicht gestreckt werden, die Grundphalangen werden überextendiert; die Finger werden mit Mühe und wenig gespreizt, der Daumen nur schwach opponiert; die Flexion der Finger ist ausgiebiger, jedoch mühevoll und kraftlos. Die Bewegungen im Handgelenk sind nicht beschränkt, jedoch mit einer Anstrengung verknüpft. Im Ellenbogen- und Schultergelenk Bewegungen normal.

Vom 27. Januar begann außerdem ein heftiger Husten. Copiöses, schleimig-eitriges Sputum, vorübergehend (am 30. und 31. Januar) mit Blutbeimischung. Nach einigen Tagen wurde der Husten geringer, die Expektoration hörte auf. Objektiv in den Lungen keine nachweisbaren Veränderungen.

Am 26. Januar klagte Patientin über eine Störung beim Schlucken, „als möchte irgend ein Hindernis bestehen“, vermochte jedoch sowohl feste als flüssige Speisen anstandslos herunterzubringen. Am nächsten Tage war bereits die subjektive Empfindung geringer, später schwand sie vollkommen. Die rhino-laryngologische Untersuchung ergab: Parese der Stimmbandverengerer, Rhinitis atrophicans chr.

Patientin bekam ohne Unterbrechung Hg-einreibungen (à 4,0 p. dosi). Bis zum 3. Februar wurden 21 Einreibungen gemacht. An diesem Tage mußte wegen Darmerscheinungen die Behandlung unterbrochen werden.[1])

[1]) Später bekam Pat. noch 9 Einreibungen.

Am 8. Februar trat wieder eine erhebliche Verschlimmerung ein. Die unteren Extremitäten wurden wieder schwächer, zuerst links, dann die rechte; nach 2 Tagen waren beide völlig gelähmt. Es trat wieder eine Anästhesie auf, die vorne bis zur 3. Rippe, hinten zur Spina scapulae hinaufreichte; zwischen der 3. und 2. Rippe bestand noch eine Hypästhesie. In den Unterextremitäten war auch die Sensibilität der tieferen Teile — Muskeln, Fascien, Gelenke — aufgehoben. Die Sehnenreflexe waren anfangs noch erhöht, namentlich rechterseits, nach einigen Tagen schwanden die Kniereflexe, dagegen blieben die Achillessehnenreflexe lebhaft und man erhielt einen schwachen Fußclonus. Später kehrten auch die Kniereflexe wieder. Die Fußsohlenreflexe waren die ganze Zeit sehr lebhaft, nach dem Typus von Babinski. Bauchreflexe fehlten. Trotz völliger Analgesie bedingt Stechen der unteren Extremitäten an jedweder beliebiger Stelle sehr lebhafte Reflexzuckungen.

Patientin klagt über Vertäubungsgefühl am ganzen Körper und über Schmerzen in den Beinen; passive Bewegungen der Beine verursachen lebhaften Schmerz.

Nach kurzdauernder Retention trat wieder Incontinentia urinae et alvi ein.

Die Schmerzen in der linken Schulter und in der oberen Extremität schwanden diesmal nicht, sondern wurden im Gegenteil noch stärker und verbreiteten sich sogar auf die rechte Seite. Auch objektiv war jetzt am rechten Arm ein Streifen von Anästhesie, ähnlich wie links, längs des ulnaren Randes, etwa bis zum unteren Drittel des Vorderarmes.

Die rechte Pupille und Lidspalte verengten sich, die Differenz beider Seiten wurde weniger deutlich. Jedoch nach einigen Tagen trat rechterseits wieder Erweiterung ein und auch die objektiven Sensibilitätsstörungen nahmen etwas ab, sie reichten nur bis zum Ellenbogen. In der linken oberen Extremität blieben die sensiblen Störungen unverändert, die Atrophie und Kontrakturen progredierten, die Bewegungen der Hand und der Finger wurden immer mehr beschränkt.

Zugleich mit der Zunahme der Drucksymptome stieg abermals die Körpertemperatur: vom 8.—18. Februar hielt sie sich zwischen 38,5—39,5, dann etwas niedriger nur 38°. Die täglichen Schwankungen waren zu unbedeutend (etwa 1°). Mehrmals Frösteln.

Zugleich trat auf die Scene eine Reihe von Erscheinungen, welche charakteristisch sind für Mediastinalleiden.

Zuerst machte sich über der linken Clavicula ein Tumor bemerkbar, welcher rasch bis zur Größe eines Hühnereies wuchs. Derselbe war hart, wenig schmerzhaft, zu beweglich. Später konnte festgestellt werden, daß dieser Tumor, der anfangs wie eine vergrößerte Lymphdrüse sich heraushob, unter das Jugulum, in der Richtung zur Mittellinie sich fortsetzte. Die Perkussion ergab deutliche Dämpfung im 1. (und 2.) linken Interkostalraum und über dem Manubrium sterni. Später fand sich auch eine Dämpfung

hinten über dem oberen Lungenlappen links, relative Dämpfung über der ganzen linken Lunge. Im unteren Teile wurde dieselbe wieder stärker, Atmungsgeräusch und Fremitus schwach, durch eine Probepunktion (Koll. Freudensohn) erhielt man eine seröse Flüssigkeit. Über der relativen Dämpfung war die Atmung anfangs bronchial, später unbestimmt, leise, mit spärlichem Rasseln (der Befund wurde mehrmals kontrolliert durch Koll. Freudensohn und Rappel, Vorstände der medizinischen Abteilungen). Die linke Brusthälfte beteiligte sich am Atmen sehr unbedeutend. Vorne hörte man beiderseits laute Rasselgeräusche, wahrscheinlich aus der Trachea.

Die Gegend des Manubrium sterni war etwas erhöht, die Haut daselbst wie infiltriert, geschwollen, schmerzhaft. Auf der vorderen Brustfläche, namentlich am Sternum und auf der linken Seite, stark erweiterte Venen. Mehrmals vorübergehende hellrote Färbung der linken Gesichtshälfte, ohne jegliche Ursache auftretend.

Puls meist unter 129, im Beginn noch rhythmisch, später arrythmisch in Bezug auf die Stärke der einzelnen Pulswellen. Der linke Radialispuls bedeutend schwächer als der rechte.

Ein paar Tage vor dem Tode bemerkte man eine starkte Pulsation rechts vom Sternum im 3. und schwächere im 2. Interkostalraum.

Herzdämpfung normal, Herztöne rein, Herzstoß im 5. Interkostalraum.

Atmung erschwert, sehr häufig starke Dyspnoeanfälle. Expektoration sehr schwierig. Sputum schleimig-eitrig, gering, hier und da mit kleiner Blutbeimischung. Keine Tbc-Bazillen. Patientin kann nicht auf der linken Seite liegen. In sitzender Stellung, bezw. bei erhöhtem Oberkörper wird die Dyspnoe stärker.

Schlucken behindert, in den letzten Tagen konnte nur noch flüssige Nahrung aufgenommen werden.

Bewußtsein erhalten.

Exitus letalis am 25. Februar unter Suffokationserscheinungen.

Unsere Diagnose lautete im Beginne wie oben erwähnt: ein Herd im Wirbelkanal mit Druck auf die 1. Dorsal-, event. auf die 2. Dorsal- und 8. Cervicalwurzel, wahrscheinlich extramedullär und syphilitischer Natur (Gummi). Die später hinzugetretene Lähmung der unteren Extremitäten und die anderen Erscheinungen, die auf eine Leitungsunterbrechung im Rückenmark hinweisen, wurden auf eine Kompression des letzteren durch die rasch wachsende Neubildung bezogen. Zwar gehört ein derartiger Verlauf nicht zur Regel: die Neubildungen der Rückenmarkshäute, namentlich wenn sie, wie in diesem Falle, von einer Seite ausgehen, bedingen gewöhnlich bei ihrem weiteren Wachstum Druckerscheinungen seitens einer Rückenmarkshälfte

also eine Lähmung nach dem Typus von Brown-Séquard; erst bei zunehmendem Drucke wird auch die andere Hälfte gelähmt und es tritt vollständige Lähmung ein. Andrerseits aber wird auch eine rasch auftretende Paraplegie nicht selten beobachtet. Dieselbe kann bedingt sein durch eine plötzliche Hyperämie oder einen Bluterguß in der Neubildung, durch ein kollaterales Ödem des Rückenmarks, oder durch Erweichung desselben durch Verletzung der Rückenmarksgefäße. Noch häufiger ist solches bei Syphilis, wo Gefäßveränderungen — bei Obliterationen und Zerreißungen — die Hauptrolle spielen.

Es durfte demnach für die akute Paraplegie ein Druck aufs Rückenmark oder eine Erweichung oder eine Hämorrhagie beschuldigt werden. All dies konnte sowohl beim extra-, als beim intramedullären Sitz des Herdes eintreten. Die Paraplegie stellte sich ein trotz spezifischer Behandlung (nach 11 Einreibungen): dies widersprach jedoch durchaus nicht der von uns angenommenen Ätiologie und als bei fortgesetzter Hg-behandlung sehr bald eine rasch zunehmende Besserung eintrat, erschien unsere Annahme um so eher gerechtfertigt.

Am 8. Februar begann eine neuerliche Verschlimmerung, in 2 Tagen war wieder totale Paraplegie und zugleich machte sich eine Reihe von Erscheinungen bemerkbar, welche unzweifelhaft auf eine Neubildung im Mediastinum hinweisen: eine Dämpfung am Sternum, namentlich im oberen Teil, im 1. und 2. linken Interkostalraum und hinten über dem linken oberen Lungenlappen; erhöhte Resistenz im 1. Interkostalraum, Hervorwölbung des Manubrium sterni.

Ferner Druckerscheinungen seitens der Brustorgane: Dämpfung über der ganzen linken Brusthälfte, anfangs Bronchialatmung durch Druck auf die Lunge und die Bronchien; z. T. trug dazu auch das Exsudat im linken Pleuraraum bei, das jedoch nach den Ergebnissen der Untersuchung nicht erheblich sein konnte. Die Punktion ergab eine seröse, klare Flüssigkeit. Die Entstehung solcher Exsudate bei Mediastinalleiden ist noch nicht genügend aufgeklärt (Schwalbe): wir setzten entweder eine Metastase in der Pleura, oder ein Stauungstranssudat durch Venendruck voraus; letztere Annahme war wegen der serösen Füssigkeit wahrscheinlicher.

Das laute Rasseln auf der vorderen Brustfläche beiderseits entstand durch Druck auf die Trachea und die Hauptbronchen. Die Schlingstörungen durch Druck auf den Ösophagus oder auf den N. vagus.

Die dauernde Erhöhung der Pulsfrequenz — unabhängig von der Körpertemperatur — durfte gleichfalls auf den Vagus bezogen werden, sowohl wie die Arythmie des Pulses und die ungleiche Spannung der einzelnen Pulswellen. Die Ungleichheit des Radialispulses auf beiden Seiten dagegen mußte durch Druck auf die linke Subclavia erklärt werden.

Die starke Pulsation im 2. und 3. Interkostalraum rechterseits wurde bezogen auf eine Verschiebung des Arcus aortae.

Die Venenektasien auf der vorderen Brustfläche, namentlich linkerseits ließen auf Circulationsstörungen im Mediastinum schließen, entstanden durch Druck auf die Venen.

Das Hauptsymptom, die Atemschwierigkeit und Dyspnoeanfälle, konnte verschiedene Ursachen haben: Druck auf Trachea und Bronchen, auf die Lunge oder den N. vagus; Druck auf die Pulmonalvenen und Circulationsstörungen in den Lungen; Druck auf den N. phrenicus und Schwächung des Diaphragmas, Lähmung der Atemmuskeln durch Rückenmarksläsion.

In welchem Maße auch der N. recurrens angegriffen wurde, dessen Läsion gleichfalls Atemnot auslösen kann, kann nicht mit Sicherheit angegeben werden, da die laryngoskopische Untersuchung leider nicht wiederholt werden konnte (bei der ersten Untersuchung bald nach der Aufnahme ins Spital konnte bloß eine Schwäche der Adduktoren der Stimmbänder festgestellt werden). Die für Recurrenslähmung charakteristischen Funktionsstörungen — Heiserkeit, sich verschlucken — werden nicht beobachtet.

Schließlich war von großer diagnostischer Bedeutung die supraclaviculäre Geschwulst, die im Beginne circumscript und beweglich, ähnlich einer vergrößerten Lymphdrüse war, später mehr diffus unter das Jugulum sich verfolgen ließ.

Angesichts aller genannten Erscheinungen war die Diagnose einer Neubildung im Medialstinalraum gesichert. Schwieriger war es zu entscheiden, welcher Natur die Neubildung war, wo

war ihr Ausgangspunkt, welcher Art war die Beziehung zu den Rückenmarksymptomen?

Wie oben erwähnt, hielten wir uns anfangs an die Diagnose: Syphilis. Da nun die später hinzugetretenen Symptome des Mediastinalleidens unzweifelhaft mit der Rückenmarksläsion enge Beziehungen hatten, so müßte ebenfalls auch im Mediastinum ein syphilitischer Prozeß angenommen werden. Dafür schien auch die harte und wenig schmerzhafte Geschwulst über der Clavicula zu sprechen. Dagegen wurde in Erwägung gezogen:

1. Die enorme Seltenheit syphilitischer Veränderungen im Mediastinum. Wir finden in der Literatur nur ein paar Fälle syphilitischer Neubildungen im Mediastinum, die auch nicht ganz sicher sind. Der Fall von Lazarus[1]): eine syphilitische Tracheastenose verknüpfte sich mit erheblicher Schwellung der mediastinalen Lymphdrüsen. Pat. hatte vor 25 Jahren eine Gonorrhoe und danach Vergrößerung der Inguinaldrüsen. Bei der Untersuchung fand man vergrößerte Drüsen, verdächtige Narben am Körper. Kali jodatum schien im Beginne nützlich, aber nach einigen Wochen trat eine neuerliche Verschlimmerung ein und bald darauf Exitus. Klinisch wurde eine bösartige Mediastinalneubildung diagnostiziert. Der Fall Werners[2]) verlief klinisch wie eine Mittelfellgeschwulst. Kali jodatum hatte keine Wirkung, die mikroskopische Untersuchung der Geschwulst ergab Granulationsgewebe mit Riesenzellen, ohne Tuberkelbazillen. Desgleichen stützte sich im Falle A. Fränkels[3]) die Diagnose hauptsächlich auf die histologische Untersuchung. Pat. hatte 4 mal ein Ulcus penis; keine Sekundärerscheinungen.

Manchmal sollen Gummata der inneren Fläche des Sternum in den Mittelfellraum hineinwachsen und eine Vergrößerung der bezüglichen Lymphdrüsen herbeiführen, aber auch dies ist ein äußerst seltenes Vorkommnis. Eine Verknüpfung von Rückenmarkssyphilis mit syphilitischen Prozessen im Mittelfell fand ich nirgends erwähnt.

2. Die spezifische Behandlung — 30 Einreibungen à 4,0, Kali jodatum 3,0 pro die — konnte dem Fortschreiten des

[1]) Lazarus, Deutsche med. Wochenschrift. 1893. S. 128.
[2]) Werner, Beitrag zur Lehre von den Mediastinalgeschwülsten. 1892.
[3]) A. Frankel, Deutsche med. Wochenschrift. 1891. No. 50 u. 51.

Leidens nicht vorbeugen. Zwar durfte deshalb die Syphilis noch nicht ausgeschlossen werden, indes wurde die Diagnose zweifelhaft.

Ein Aneurysma aortae war nach den Symptomen und dem Verlauf durchaus unwahrscheinlich.

Für Tuberkulose hatten wir keine Anhaltspunkte: die Drüsen des Mittelfells nehmen namentlich beim Erwachsenen nur selten und nie in solchem Maße am tuberkulösen Prozeß teil, in den Lungen konnten keine Zerfallssymptome entdeckt werden, im Sputum keine Bazillen.

Dagegen sprachen zu Gunsten einer malignen Neubildung der rasche Krankheitsverlauf, die anscheinend sehr große Ausbreitung des Leidens, die so erheblichen Drucksymptome und nicht zum mindesten ihre relative Häufigkeit unter den Mediastinalleiden (nächst den Aneurysmen). Das Fieber wiedersprach dem in keiner Weise, da es, wie wir jetzt wissen, nicht selten bösartige Neubildungen begleitet, nach Hoffmann[1]) käme ihm sogar diesbezüglich eine differential-diagnostische Bedeutung zu. Andrerseits konnte es z. T. durch die Komplikationen, Myelitis, Cystitis, bedingt werden. Bemerkenswert ist, daß die Körpertemperatur anstieg zugleich mit dem Auftreten der Paraplegie, später im Stadium der Besserung sank sie und stieg abermals an bei erneuter Verschlimmerung der Lähmung.

Schwierig war die Frage zu beantworten, wo der Ausgangspunkt des Leidens war, ob im Wirbelkanal oder im Mittelfellraum? Chronologisch traten die Wirbelsymptome nie zuerst in Erscheinung. Andrerseits aber ist es bekannt, daß Mediastinalneubildungen nicht selten symptomlos oder unter unbestimmten, subjektiven Symptomen — Schwäche, Kopfschmerzen, Brustschmerzen — verlaufen, daß ihre Erkennung lange Zeit unmöglich bleibt. Ja, es sind Fälle bekannt, wo der Tod plötzlich bei scheinbar gesunden Personen eintrat und die Sektion ergab eine ausgebreitete Neubildung im Mittelfellraum. Es es ist wahrscheinlich, daß auch bei unserer Patientin die Brustschmerzen, die sich schon im Beginn zu den Schmerzanfällen in der Schulter und im Arme hinzugesellten, durch das Mediastinalleiden verursacht wurden.

[1]) F. A. Hoffmann, Erkrankungen des Mediastinum in Nothnagels Spez. Pathol. und Therapie. Bd. 13, T. 3, Abschnitt 2.

Eins der frühesten Symptome war bei uns die Ungleichheit der Pupillen und Lidspalten. Dieses Symptom ist bei Mediastinalleiden sehr häufig und entsteht gewöhnlich durch Läsion des Sympathicus. Meistens ist Pupille und Lidspalte auf der Seite der Läsion durch Reizung der Nerven erweitert. Bei Tumoren war es einige Male möglich, durch Druck auf die Geschwulst eine Pupillenerweiterung herbeizuführen. Im Falle Drenkhahn[1]) erweitert sich die Pupille bei jeder Inspiration. Bei fortschreitendem Leiden tritt nicht selten, wie bei unserem, Verengerung der gleichnamigen Pupille und Lidspalte ein (durch Leitungsunterbrechung im Nerven). In seltenen Fällen (Roßbach[2]), Baretty[3]) waren die Augenerscheinungen Initialsymptome des Leidens.

Bei unserer Patientin jedoch glauben wir das Symptom vielmehr auf die ursprünglich von uns angenommene Wurzelläsion beziehen zu dürfen. Darauf wiesen die begleitenden Sensibilitätsstörungen hin, später die denselben Wurzeln entsprechende Muskelatrophie. Die später hinzugetretene Paraplegie mit Anästhesie bis zur 3. Rippe mußte auf eine höher, also am 1. Dorsal-, bezw. 8. Cervicalsegment gelegene Läsion bezogen werden, (nach Sherrington) entsprach also gleichfalls den von uns als lädiert angenommenen Wurzeln. Die obere Rückenmarksläsion dürfte auf Grund der Lähmung und Atrophie aller von der 8. Cervicalwurzel innervierter Muskeln noch höher, also etwa an der 7. Cervicalwurzel gesetzt werden. Für die Bestimmung der Ausbreitung der Läsionen in der Richtung nach abwärts konnten die Anfälle von Hyperämie der Gesichtshaut herangezogen werden: Reizung der 3—6 Dorsalwurzeln, die vasomotorische Fasern zum Sympathicus leiten.

Auf Grund aller obiger Erwägungen diagnostizierten wir klinisch: Neubildung im Mittelfellraum und im Wirbelkanal auf der Höhe der letzten Hals- und Brustsegmente mit Rückenmarkskompression.

[1]) Drenkhahn ref. Virchows Jahrbuch. 1895. Bd. 2.

[2]) Roßbach, Mechanische Vagus- und Sympathicusreizungen bei Mediastinaltumoren. Inaug.-Diss. 1869.

[3]) Baretty citiert bei Schwalbe in Eulenburgs Jahrbücher, Bd. VII, S. 296.

Die anatomische Untersuchung, worüber im 2. Teil dieser Arbeit (Steinhaus) genaueres berichtet wird, bestätigte unsere Annahme. Die Neubildung war ein Lymphosarkom. Ihre enorme Ausbreitung genügt vollkommen zur Erklärung der beobachteten Erscheinungen; eher dürften, namentlich seitens der Venen (V. cava sup.) noch größere Drucksymptome zu erwarten sein.

Da ein Lymphosarkom im Wirbelkanal nicht entstehen kann, bildet das Mediastinum unzweifelhaft den Ausgangspunkt der Neubildung. Wahrscheinlich bildete sie sich zuerst im hinteren Mediastinalraum, darauf deutet wenigstens der so frühe Durchbruch in den Wirbelkanal hin. Der Durchbruch fand vielleicht im Beginne direkt durch die Intervertebrallöcher statt, später gesellte sich die Usur der Wirbellöcher und Körper hinzu.

Der Übergang bösartiger Neubildungen des Mediastinums in den Wirbelkanal ist etwas enorm seltenes. Über einen derartigen Fall berichtet Pacanowski (1882); über einen zweiten — Bennett[1]). Im Falle Pfeiffers[2]) fehlen Rückenmarksdrucksymptome: die Neubildung drang bloß in die Foramina intervertebralia ein und übte einen Druck aus auf die 1. Dorsalwurzel; die 2. Dorsalwurzel war beim Austritt aus dem Wirbelkanal von der Geschwulst umwachsen. Es bestand Verengerung der gleichnamigen Pupille und Lidspalte, Hypästhesie am Ulnarrande der oberen Extremität und Lähmung der kleinen Handmuskeln. Andere ähnliche Fälle konnten wir in der Literatur nicht finden.[3])

Auch in rückenmarkslokalisatorischer Beziehung bietet der Fall ein gewisses Interesse. Die Geschwulst saß auf der Außenfläche der harten Rückenmarkshaut und komprimierte das Mark auf derselben Höhe, welche von uns klinisch ermittelt wurde. Würden die Symptome sich in diesem Falle aufs Nervensystem beschränken und die antiluetische Behandlung erfolglos bleiben, so könnte eine operative Entfernung der Geschwulst berechtigt

[1]) Bennet, Transact. of Path. Soc. Bd. XIX, S. 65 (J. 1868).

[2]) Pfeiffer, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde. Bd. I.

[3]) Im Falle Krönleins erzeugte eine Mediastinalgeschwulst eine enorme Verbiegung der Wirbelsäule zwischen dem 1.—5. Brustwirbel. Die Geschwulst saß in der Konkavität der Scoliose, Rückenmarkssymptome fehlten.

sein. Zwar konnte der Sitz der Geschwulst, ob intra- oder extramedullär, nicht mit Sicherheit festgestellt werden, indes sind letztere viel häufiger und kann bei ihnen die Operation lebensrettend wirken, während bei intramedullären Geschwülsten die Prognose allenfalls infaust bleibt (Schultze[1]).

Zum Schlusse verdient noch das Verhalten der Reflexe beachtet zu werden. 2 mal trat infolge stärkerer Rückenmarkskompression vollständige Paraplegie ein. Beide Male war die Entwicklung der Lähmung rapid, innerhalb 48 Stunden. Zum ersten Male waren die Sehnenreflexe im Beginne erhöht und es bestand sogar auf der rechten — weniger komprimierten — Seite deutlicher Fußclonus. Die Reflexe schwanden, sobald die Lähmung total wurde; völlige Leitungsunterbrechung. Als nach ein paar Tagen die Motilität sich zu bessern begann, kehrten auch die Reflexe wieder und waren sogleich gesteigert und zwar wieder rechterseits stärker.

Bei der zweitmaligen Verschlimmerung waren die Reflexe gleichfalls im Beginne gesteigert, namentlich rechterseits. Nach ein paar Tagen schwanden die Kniereflexe und blieben bis kurz vor dem Tode erloschen. Dagegen waren die Achillessehnenreflexe dauernd stärker und wir erhielten beiderseits deutlichen Fußclonus. Es sei dieses sonderbare Verhalten hier besonders hervorgehoben, ohne daß wir jedoch dafür eine genügende Erklärung zu geben vermögen. Zu bemerken wäre vielleicht nur, daß eine gewisse Analogie bestand zwischen den Sehnen- und Hautreflexen: die Abdominalreflexe, deren Centrum im untersten Brustteil lokalisiert wird, waren erloschen, die Fußsohlenreflexe dagegen mit ihrem Centrum im oberen Sacralteil, blieben erhalten. Das Centrum des Kniereflexes ist desgleichen viel höher gelegen, als dasjenige für den Achillessehnenreflex. Es wäre möglich, daß die größere Entfernung des Reflexcentrums von der Rückenmarksläsion in irgend einer uns bisher unbekannten Weise mit der Selbständigkeit, bezw. dem Erhaltenbleiben der Reflexe zusammenhängt.

Mit ein paar Worten möchten wir noch die Aufmerksamkeit lenken auf das Aufhören der Schmerzen beim Eintreten der Paraplegie und ihre Wiederkehr zugleich mit der Besserung der

[1]) Fr. Schultze, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. XVI. 1900.

Motilität. Die Rückenmarkskompression fand in derselben Höhe statt, wo sich auch die komprimierten Wurzeln fanden; ferner waren, wie gewöhnlich in solchen Fällen, nicht ein einzelnes, sondern einige Segmente dem Drucke unterlegen; es muß also die Leitung für die betreffenden Wurzeln gänzlich unterbrochen gewesen sein. Bei Besserung der Leitungsfähigkeit wurde auch diesen Reizen die Bahn geöffnet.

II. Anatomischer Teil.

Wir gehen nun zur Darstellung der Ergebnisse der anatomischen Untersuchung unseres Falles über und beginnen mit den Resultaten der Sektion, die am 26. Februar d. J., etwa 20 Stunden nach dem Tode, von dem einen von uns (Steinhaus) ausgeführt worden ist.

Leiche einer etwa 20jährigen Frau von mittlerem Körperwuchs und ziemlich starkem Bau; schwach ernährt. Hautfarbe blaß, Fettpolster dünn.

Brustkorb etwas asymmetrisch — die obere Hälfte ist nämlich links stärker vorgewölbt, als rechts. Durch die Haut ist neben dem linken Schlüsselbein am Sternoclaviculargelenk eine kleinapfelgroße, unbewegliche, mit der Haut jedoch nicht verwachsene Geschwulst leicht auszutasten. Zwischen dem Brustbein und dem aufsteigenden Teile der ersten drei Rippen fühlt man in der linken Hälfte des Brustkorbes, unter der unveränderten Haut, unregelmäßig begrenzte Gewebsmassen, sowohl auf den Rippen, wie auch in den Interkostalräumen. Beim Durchschneiden der Rippenknorpel überzeugt man sich, daß die unter der Haut bemerkten Gewebsmassen von der Brusthöhle herausgewachsen sind und unmittelbar in eine Geschwulst übergehen, welche das Mediastinum und die obere Hälfte der linken Lungenhöhle einnimmt. Die Geschwulst bedeckt oben die Luftröhre bis etwa 3 cm über dem Brustbein; nach unten hinter dem Brustbein wird sie immer dicker und verbreitert sich besonders nach links. Das Herz und die großen Gefäße sind nach unten gedrängt; letztere außerdem von Geschwulstmassen umwachsen, welche aus dem Mediastinum in die linke Lungenhöhle einwachsen, die Lunge zusammendrücken und ihre Stelle vorne bis zur 3. Rippe, hinten bis zum 6. Wirbel einnehmen. Die Geschwulstmasse ist mit der Lunge und mit der Innenfläche der linken Brustkorbhälfte verwachsen; vorn durchwächst sie die Interkostalmuskeln und umwächst die ersten drei Rippenknorpel. Über der Clavicula, dicht am Brustbein, ragt die Geschwulst in der Form einer kugeligen Excrescenz, die oben schon beschrieben worden ist.

Nach hinten zieht die Geschwulst links von der Luft- und Speiseröhre und wächst in die Körper des 7. Hals- und des 1. und 2. Brustwirbels ein.

Die linke Lunge ist in ihrer oberen, komprimierten Hälfte beinahe luftleer; die untere Hälfte ist mehr lufthaltig. In der linken Pleurahöhle etwa 50 g seröse Flüssigkeit. Rechte Lunge frei, ohne jegliche Veränderungen. Das Herz nach unten und nach der Mittellinie verschoben, so daß die Herzspitze am Brustbein an dem Verbindungsorte des 7. bis 8. Rippenknorpels mit dem Sternum liegt. Herzmuskel unverändert; der Klappenapparat desgleichen. Die Mediastinaldrüsen, welche nicht in der großen Geschwulstmasse aufgegangen sind, vergrößert, weich.

Milz nach unten gedrängt, vergrößert, hyperämisch, weich.

Leber etwas vergrößert, verfettet.

Nebennieren unverändert.

Nieren etwas hyperämisch; Kapsel leicht abziehbar. Nierenkelche erweitert, enthalten eitrige Flüssigkeit, ihre Schleimhaut hyperämisch. Harnblase mit eitrigem Harn überfüllt, ihre Schleimhaut ebenfalls hyperämisch.

Magen nach unten gedrängt, unverändert. Dünndarm normal. Dickdarm, besonders von der Flexura lienalis an bis zum Mastdarm, hyperämisch und mit reichlichem Schleim bedeckt.

Mesenterial- und Retroperitonaealdrüsen unverändert.

Geschlechtsorgane normal.

Gehirn ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen; Dura an der Konvexität stark angewachsen.

Im Wirbelkanal, zwischen dem 6. Halswirbel und dem 3. Brustwirbel, liegt zwischen dem Rückenmark und den Wirbelkörpern links eine Tumormasse, welche mit der Dura verwachsen ist und durch den 7. Hals- und die ersten zwei Brustwirbelkörper, welche zum Teil usuriert sind, in den Wirbelkanal eindringt. Durch diese Masse wird ein Druck auf das Rückenmark und die linksseitigen Nervenwurzeln ausgeübt.

Nach Durchschneiden der Dura sieht man, daß das Rückenmark in dem vorderen Abschnitte der linken Hälfte auf der oben genannten Höhe von der Kompression getroffen ist. Auf Querschnitten erkennt man makroskopisch nur in der oberen Hälfte der komprimierten Partie eine Verwischung des Baues im Gebiete des linken Vorderhornes.

Die Organe des Brustkorbes und das Rückenmark sind in Formalin fixiert worden; ein Teil des Rückenmarkes ging direkt aus dem Formalin, ebenso wie zahlreiche Stücke aus der Geschwulst in Alkohol über, während der übrige Teil des Rückenmarks mit Müllerscher Flüssigkeit nachbehandelt worden ist, um dann zum Teil nach Weigert, zum Teil nach Marchi gefärbt zu werden. Um mit den makroskopischen Merkmalen abzuschließen, sei noch bemerkt, daß die Geschwulstmasse beinahe in toto auffallend weich und weiß war, so daß sie wie Sahne aussah; nur an wenigen Stellen war das Tumorgewebe etwas konsistenter, gelblich, oder trocken und brüchig.

Mikroskopisch waren die weißen Massen überall von gleichem Bau. Spärliches Bindegewebe, das nur an wenigen Stellen breitere Bänder bildete,

formierte ein alveoläres Gerüst, während die Alveolen von Lymphocyten dicht gefüllt waren. Im Bindegewebe verliefen dünnwandige Gefäße.

Die derberen Stellen unterschieden sich nur durch stärkere Entwicklung des Bindegewebes, das hier breite Züge bildete, zwischen welchen nur enge, von Lymphocyten eingenommene Spalten sichtbar waren.

Die trockenen, brüchigen Stellen erwiesen sich als nekrotische Herde.

Das hier skizzierte Bild entspricht vollständig dem Lymphosarkom.

Wie bekannt, entwickeln sich Lymphosarkome in den Lymphdrüsen, im follikulären Apparate der Schleimhäute und in der Thymus.

In unserem Falle konnten nur zwei Möglichkeiten in Betracht kommen. Entweder waren die Mediastinaldrüsen, oder aber die Thymus die Ursprungsstätte der Geschwulst.

Bei weit vorgeschrittener Geschwulstentwicklung, wie sie hier vorliegt, kann die Lokalisation der Geschwulst nur wenig zur Orientierung in der Ursprungsstätte der Tumorbildung beitragen. Wir sehen zwar, daß die Hauptmasse der Geschwulst die Stelle einnimmt, wo in der Kindheit die Thymus liegt; dies kann jedoch sowohl dadurch bedingt sein, daß die Thymus den Ausgangspunkt bildete, wie auch dadurch, daß in der fortschreitenden Entwicklung der Geschwulst vorwiegend diese Stelle von ihr eingenommen worden ist.

Wir müssen daher andere differenzialdiagnostische Merkmale aufsuchen. In den Lymphosarkomen der Thymus sind manchmal Hassallsche Körper aufgefunden worden. Diese Gebilde sind ein ständiger Bestandteil der normalen Thymus, während sie in den Lymphdrüsen niemals vorkommen, so daß ihr Auffinden ein zweifelloser Beweis des Ursprungs unserer Geschwulst aus der Thymus wäre. Aber die Hassallschen Körper sind nur verhältnismäßig selten in ganz sicher aus der Thymus stammenden Geschwülsten beobachtet worden und bilden dann nur Überreste des normalen Gewebes. Ihre Abwesenheit in unserer Geschwulst raubt uns zwar ein äußerst wichtiges, differentiell-diagnostisches Merkmal, sie schließt jedoch die Möglichkeit nicht aus, daß die Geschwulst doch aus der Thymus gewachsen ist.

Es bleibt uns dann nur noch ein Merkmal: die Thymusgeschwülste bilden gewöhnlich eine mehr oder minder einheitliche Masse, während die Lymphosarkome der Drüsen Konglomerate von Tumoren sind, deren jeder einer degenerierten Drüse entspricht.

Auf Grund dieses Merkmales könnte man zur Diagnose einer Thymusgeschwulst neigen; aber dieses Merkmal ist kein ganz sicheres, die Lymphdrüsenlymphosarkome können auch zu großen, einheitlichen Tumoren konfluieren.

In unserem Falle sind Zweifel an der Genese der Geschwulst aus der Thymus um so berechtigter, da ja die Klinik auf eine sehr frühe Lokalisation der Wucherung im hinteren Mediastinum hinweist. Die klinischen Erscheinungen zeigen uns selbst direkt den Weg, durch welchen die Geschwulst ursprünglich in den Wirbelkanal eingedrungen ist — die Erscheinungen von Seiten des Rückenmarks begannen mit Wurzelkompression, es mußten also die Foramina intervertebralia diesen Weg gebildet haben. Erst später wurden die Wirbelkörper durch die wachsenden Geschwulstmassen usuriert. Und alle diese Erscheinungen traten früher ein, als die Wucherung der Geschwulst vorn sichtbar und fühlbar geworden ist.

Die Rückenmarkveränderungen waren so vorgefunden, wie sie erwartet werden mußten — vor allem also durch Marchis Methode nachgewiesene auf- und absteigende Degenerationen nach dem gewöhnlichen Schema, auf die wir hier nicht eingehen werden.

Hervorheben wollen wir hier nur die in der komprimierten Partie des Rückenmarks gefundenen Veränderungen, nämlich Degeneration der weißen Substanz im ganzen Querschnitt und partielle Zerstörung des linken Vorderhorns, des linken Vorderstranges und der vorderen Komissur durch Hämorrhagie.

Unser Fall, der in klinischer Hinsicht manches Interesse bietet, ist also auch in pathologisch-anatomischem Sinne beachtenswert. Gleichgiltig, ob wir ihn als Lymphosarkom der Thymus, oder aber als Lymphosarkom der Mediastinaldrüsen auffassen, jedenfalls bleibt der Einbruch der Geschwulst in den Wirbelkanal eine ganz ungewöhnliche Erscheinung. In der Literatur haben wir nur zwei Fälle von Übergang einer Mediastinalgeschwulst in den Wirbelkanal gefunden (Bennet und Pacanowski).

XVII.
Ein Fall von Tumor cavernosus des Rückenmarks mit besonderer Berücksichtigung der neueren Theorien über die Genese des Cavernoms.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Heidelberg.)

Von

Dr. med. Richard Hadlich,

z. Zt. Volontärarzt am Allg. Krankenhaus in Hamburg-Eppendorf.

(Hierzu Taf. XIV.)

Für die z. Zt. noch öfters diskutierte Kavernomfrage wird die Mitteilung eines Falles von Interesse sein, bei dem es sich um die meines Wissens noch nicht beobachtete Lokalisation des Tumors im Rückenmark handelt.

Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Geh. Rat Arnold war es mir vergönnt, diesen Fall zum Gegenstand meiner Dissertation machen zu können. Ich lasse die dort gegebene Beschreibung nebst den daran geschlossenen theoretischen Erörterungen in etwas gekürzter Form folgen.

Am 12. Februar 1901 kam im Heidelberger pathologischen Institut die 35 jährige Rosine Sch. aus L. zur Sektion. Es handelte sich um ein elendes, schwächliches Geschöpf von ausgesprochenem Zwergwuchs, das wegen allgemein verengten Beckens mittels Kaiserschnitt entbunden worden war. Der Tod war nach 2 Tagen unter dem Bilde hochgradiger Entkräftung im Coma eingetreten. Persönliche wie Familienanamnese enthielt nichts Erwähnenswertes, speziell von seiten des Centralnervensystems waren weder draußen noch in der Klinik irgendwelche Erscheinungen beobachtet worden.

Bei der Sektion ergab sich sehr wenig: schlecht kontrahierter Uterus, Darmparalyse, keine Zeichen von Peritonitis.

Bei der Herausnahme des Beckens wurde der Rückenmarkskanal eröffnet, und man entdeckte nun im Lumbalteil der Medulla auf der linken dorsalen Hälfte eine etwa erbsengroße, dunkelrote, wie eine Blutung aussehende Stelle. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

Schon bei Lupenvergrößerung (Taf. XIV, Fig. 1) läßt sich feststellen, daß die Form des Rückenmarksquerschnitts erheblich von der Norm abweicht. Das ganze sieht ziemlich verzerrt aus, die beiden Hälften sind deutlich unsymmetrisch. Die rechte Hälfte erscheint im Längs- und Quer-

durchmesser wesentlich größer, was man wohl zum großen Teil auf eine Volumenzunahme im Gebiete der grauen Substanz beziehen muß. Die weiße Substanz zeigt keinen nennenswerten Unterschied der Breite, doch ist die Abgrenzung des Vorderhorns gegen die weiße Substanz oft weniger deutlich als rechts. Das Auffallendste zeigt sich aber am Hinterhorn und von dort bis zur Peripherie sich ausbreitend: ein System größerer und kleinerer Hohlräume, mehr oder weniger strotzend mit schwach oder intensiver gefärbtem Inhalt erfüllt. Das ganze geht offenbar aus von der Stelle des Austrittes der hinteren Nervenwurzeln, jedenfalls sind dort die größten Hohlräume, dazwischen aber auch solche kleineren Kalibers. Die Ausbreitung erfolgt dann schräg nach dem Centrum zu mit immer stärkerer Abnahme des Kalibers. Die letzten Ausläufer finden sich bis ins Vorderhorn hinein.

Ferner zeigt sich die Fissura med. post. stark nach rechts abweichend, offenbar direkt durch Druck von der anderen Seite.

Diese Schnitte treffen alle den Tumor in seiner größten Ausdehnung. Bei höher oder tiefer gelegten Schnitten werden die Hohlräume nach und nach immer kleiner, schließlich mit der Lupe kaum noch kenntlich. In demselben Maße nimmt auch die Asymmetrie des Ganzen ab, nur das linke Hinterhorn zeigt nicht die deutliche Abgrenzung gegen die weiße Substanz wie rechts, sondern die graue Substanz breitet sich diffus nach der Austrittsstelle der hinteren Nervenwurzeln hin aus.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigen sich die einzelnen Hohlräume deutlich mit roten Blutkörperchen gefüllt, die teils die normale Färbung zeigen, teils aber auch mehr oder weniger farblos erscheinen, vielfach mit einem deutlichen Netzwerk durchsetzt sind. Sehr häufig sind sie auch mit Rundzellen vermischt, die oft an einer Stelle dicht angehäuft sind.

Meist haben die Hohlräume kreisrunde Gestalt, doch sieht man auch hier und da mehr unregelmäßige Formen, vielfach läßt sich dabei aber Konfluenz aus mehreren feststellen.

Die Wandungen der Hohlräume sind sehr verschieden. Häufig sind sie verdickt, zuweilen sogar beträchtlich. Die Verdickungen erscheinen so homogen und strukturlos, daß man an hyaline Degeneration denken könnte. Dabei zeigen die Hohlräume meist eine gut erhaltene Endothelauskleidung.

Vielfach sind die Scheidewände, die die einzelnen Alveolen voneinander trennen, ganz besonders dünn und an solchen Stellen dann häufig auch durchbrochen, sodaß eine freie Kommunikation besteht.

Zuweilen findet man auch die Wand durchbrochen und Austritt von Blut in das umgebende Gewebe.

Nur ganz ausnahmsweise sieht man blutleere Hohlräume, doch zeigen dieselben ein deutliches Fasernetz, in dem sich eventuell noch ein oder zwei Leukocyten finden können.

Außer diesen Hohlräumen sind erweiterte bezw. vermehrte Blutgefäße nur vereinzelt vorhanden. Man sieht einzelne Arterien, kleinere und größere, mit mehr oder weniger stark verdickter, anscheinend hyalin entarteter und

meist stark geschlängelter Wand, in der sich auch elastische Fasern nachweisen lassen. Öfters zeigen die Gefäße aneurysmaartige Erweiterungen, deren Inhalt aus Blutkörperchen oder einer mehr thrombenartigen Masse besteht. Besonders ist ein Gefäß mit solchen Erweiterungen, das sich in den meisten meiner Schnitte wiederfindet, auffällig durch seine Größe und namentlich durch seine Verlaufsrichtung, die ganz im Widerspruch steht zu der Gefäßverteilung, wie wir sie normalerweise im Rückenmark finden. In den Schnitten, in denen es in besonders großer Ausdehnung getroffen ist, stellt dasselbe gleichsam die Secante eines durch den Rückenmarksquerschnitt gebildeten Kreises vor, und zwar verläuft es ziemlich nahe der Peripherie, jedoch noch immer innerhalb der weißen Substanz und meist ganz deutlich von dem Gewebe der Pia abgegrenzt, senkrecht zur Verlaufsrichtung der hinteren Nervenwurzeln (Taf. XIV, Fig. 2).

Zwischen den Bluträumen verlaufen vielfach Züge von Rückenmarkssubstanz, doch zeigen die nervösen Bestndateile weder in der Gegend des fraglichen Tumors noch in höher oder tiefer gelegten Schnitten nachweisbare Veränderungen.

Zunächst ist es wohl angebracht, sich einen gewissen Überblick über die normale Blutgefäßverteilung im Rückenmarke zu verschaffen. Wenn der relative Blutreichtum des Rückenmarks auch gewiß dem der Leber erheblich nachsteht, so zeigt sich doch immer noch eine so reichliche Durchsetzung mit feinen und feinsten Gefäßen, daß das Vorkommen eines Angioms eigentlich garnicht weiter als etwas Absonderliches erscheint. Auch finden sich manche Einzelheiten, die in unserem Falle von Interesse erscheinen.

Ich halte mich in Folgendem an die Auffassung Kadyis[1], die dieser auf Grund jahrelanger Studien und besonders sorgfältiger Injektionsversuche gewonnen und in einem größeren Tafelwerke niedergelegt hat, auf das ich bezüglich aller weiteren Einzelheiten verweise. Diese Auffassung weicht nicht unwesentlich von der bisher üblichen ab (vergl. Henle, Rauber, Gegenbaur u. a.), ist jedoch bereits allgemein als richtig anerkannt.

Wir haben beim Rückenmarke verschiedene Gefäßgebiete zu unterscheiden. Der Zufluß erfolgt nach Kadyi nicht aus zwei einheitlichen, aus der Arteria vertebralis entspringenden Gefäßen, den Artt. spinal. ant. und post., wie bisher allgemein

[1]) Kadyi, Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarks. Lemberg 1889.

angenommen, sondern von den Interkostalarterien, in der Cervico-, Lumbo- und Sacralgegend von deren Homologa. Von diesen entspringende Gefäße, die in ungleichmäßiger Verteilung den Spinalnervenwurzeln zum Rückenmarke folgen (Artt. radical. ant. und post.) teilen sich, wenn sie bis dahin gelangen, in auf- und absteigende Äste, die wieder untereinander in Verbindung treten, sodaß in der Pia eine Anzahl vorderer, hinterer und seitlicher Arterienketten entstehen, die durch vielfache Kommunikationen das Ganze mit einem vollständigen strickleiterartigen Netze umhüllen. — Die Venen der Pia verhalten sich ähnlich.

Dieses Gefäßnetz vermittelt den arteriellen Zufluß, bezw. venösen Abfluß; jedoch nicht ausschließlich, sondern ein zweiter Weg ist durch die sogen. Centralarterien und -venen gegeben, die, von der vorderen Kette ausgehend, der vorderen Längsspalte folgen und von deren Grunde aus in die centralen Partien des Rückenmarks einmünden.

Innerhalb des Rückenmarks selbst finden zahlreiche Verzweigungungen der peripherischen wie der Centralgefäße statt, die wieder untereinander in Verbindung treten und so das Rückenmark von einem dichten Blutgefäßnetz durchsetzt erscheinen lassen, wobei einzelnen Abschnitten besondere Eigentümlichkeiten zukommen.

Das wäre in den gröbsten Umrissen eine Darstellung der Blutgefäßverteilung des Rückenmarks; eine ausführlichere Beschreibung würde zu weit führen. Doch wird es sich verlohnen, wenigstens noch kurz die Lumbalgegend des Rückenmarks, die uns hier speziell interessiert, etwas genauer zu berücksichtigen, besonders in Bezug auf solche Eigentümlichkeiten, die bei der Beurteilung des vorliegenden Falles nach irgend einer Seite hin von Interesse für uns sein könnten. Da läßt sich nun Verschiedenes feststellen.

Es ist nicht zu verkennen, daß die Gefäßversorgung derjenigen Gegend des Rückenmarks, mit der wir es hier zu tun haben, und speziell im Querschnitt die Gegend der Hinterstränge einzelne Besonderheiten zeigt, die wenigstens zu beachten sind, und zwar bieten sowohl die arteriellen wie die venösen Gefäße einen bemerkenswerten Befund. Betrachten wir zunächst das arterielle Gefäßnetz, so zeigt sich hinten die Versorgung durch

Radicalarterien besonders reichlich in der unteren Brust- und der Lendengegend und der Abgang hinterer Zweige von den post.-lateralen Arterienketten, die noch je einen sekundären Tract. post. bilden, hier am dichtesten, und zwar besonders reichlich wird der Sulcus med. post. versorgt. Es ist schon verständlich, daß hier, wie auch sonst, Kaliber und Zahl der Gefäße in umgekehrtem Verhältnis stehen. Die Arterien bilden dann vornehmlich in der Gegend der Hinterhörner üppige Gefäßverzweigungen, zumal in der Substant. gelatin. der Hinterhörner finden wir ein sehr ausgebreitetes Kapillarnetz, das weiteste des Rückenmarks, das sowohl von der Peripherie als von den Centralgefäßen arteriellen Zufluß erhält, während es nur nach der Peripherie hin venösen Abfluß hat. Es zeigt sehr in die Länge gezogene Maschen, die sich dem Verlauf der Nervenfasern angepaßt haben, sodaß man auf Querschnitten die Kapillaren fast alle quer oder etwas mehr schief getroffen sieht, eine Tatsache, die wir in dem vorliegenden Fall eventuell zu beachten hätten. — Der venöse Abfluß im Rückenmark vollzieht sich überhaupt wesentlich durch die peripherischen Gefäße, nur in geringerem Maße durch die Centralvenen. So haben wir dann in dem hinteren Lendenmark auch üppige venöse Verzweigungen; besonders in der Substant. gelatin. Roland., und im hinteren Medianseptum sieht man Venen, die 3—5 mal dicker sind als die Arterien, die man oft zu zweit konkomitierend findet. Vorn ist das Venengeflecht deutlich schwächer; besonders im Lendenmark, wo die im oberen Rückenmark noch verhältnismäßig gut ausgebildete ant.-laterale Kette ganz verschwunden ist. Hinten gehen die stärksten Radicalvenen ab. In der uns hier interessierenden Gegend finden sich vier, und zwar bis zu 2 mm dick. Vom Sacralmark steigt hier eine starke Mediavene empor, die diese Radicalvenen abgibt, darunter (etwa in der Höhe des letzten Brustwirbels) eine recht ansehnliche, nach deren Abgang sie sehr an Kaliber abnimmt. Außerdem bestehen hier besonders konstant seitlich venöse Anastomosen mit der vorderen Rückenmarkshälfte.

Wir werden zu sehen haben, ob und wie wir diesen Befund verwerten können. Zunächst hätten wir jedoch der Frage nach der Diagnose unseres Falles wieder etwas näher zu treten.

Größere und kleinere blutführende Hohlräume, die z. T. miteinander kommunizieren, lassen ohne weiteres die Diagnose Kavernom gerechtfertigt erscheinen, wenn auch bei genauerer Betrachtung sich einiges findet, das eventuell gewisse Bedenken erwecken könnte, — besonders insoweit, als man sich absolut auf den Boden einer der zur Zeit bestehenden und sogleich zu besprechenden Ansichten über die Genese des Kavernoms stellen und nicht lieber auch jetzt noch die Kavernomfrage als nicht geklärt betrachten will, was wohl den tatsächlichen Verhältnissen am meisten entspricht. Denn die Akten über das Kavernom sind gewiß noch längst nicht geschlossen. Nicht nur über die Genese gehen die Meinungen seit jeher sehr auseinander, auch über den tatsächlichen Befund lauten die Beschreibungen durchaus nicht ganz übereinstimmend. Aber gewisse Charakteristica bestehen doch unangefochten.

Jedenfalls dürfte es schon angebracht sein, hier auf das Kavernom etwas näher einzugehen.

Die Untersuchungen über den Tumor cavernosus betreffen neben denen der Haut fast ausschließlich die Kavernome der Leber, die einen verhältnismäßig garnicht so seltenen Befund darstellen. Um so seltener dagegen sind die Kavernome in anderen Teilen des Körpers, und über ein Vorkommen im Rückenmark findet sich meines Wissens überhaupt noch keine Betrachtung; Angiosarkome dagegen kommen vor. Im Gehirn sind Kavernome anscheinend eine gleiche Rarität. Nur Luschka beschreibt einen solchen Fall.[1]) Ich muß mich also bei einer Besprechung des Tumor cavernosus fast ausschließlich an die Literatur über Leberkavernom halten.

Wir haben über dessen Genese eine ganze Reihe, zum Teil sich ziemlich widersprechende Meinungen.

Bekannt ist die alte Kontroverse Rokitansky-Virchow, die in ihrem prinzipiellen Unterschied betreffs der Frage, ob primäre Bildung von Hohlräumen und sekundäre Kommunikation mit

[1]) Luschka, Kavernöse Blutgeschwülste des Gehirns. Dieses Archiv Bd. 6, S. 458. Ich kann wohl darauf verzichten, auf die Beschreibung dieses Falles, bei dem es sich um bedeutend größere Geschwülste mit mit makroskopischen Hohlräumen handelt, näher einzugehen, da sie nichts enthält, was wir für unsern Fall verwerten könnten.

dem Gefäßsystem oder ob primärer Ausgang von Teilen des Circulationsapparates anzunehmen sei, wohl längst in letzterem, dem Virchowschen Sinne, entschieden ist. Aber über die näheren Verhältnisse bei dem Zustandekommen der Kavernome gehen die Ansichten doch noch sehr auseinander.

Nach Virchow[1]) sind die Kavernome meist erworben. Er sah sie, mit Ausnahme der an der Körperoberfläche gelegenen, bei Kinder nie. Der Prozeß beginnt nach ihm mit Wucherung von präexistierendem Bindegewebe, mit Kernvermehrung, das Parenchym schwindet. In dem jungen, anfangs kernreichen Bindegewebe erweitern sich die Gefäße, ihre Wandungen verdicken sich, wahrscheinlich mit Neubildung glatter Muskelfasern, und verschmelzen mit dem umgebenden Bindegewebe. Mit zunehmender Gefäßerweiterung atrophiert das Zwischengewebe und die Gefäßwände, die zusammen in untrennbarem Zusammenhang die Balken der Geschwulst bilden und nur an einzelnen Stellen bleiben festere, dichtere Partien. — Andere lassen Bindegewebswucherung und Gefäßneubildung nebeneinander hergehen.

Esmarch[2]) sprach die Ansicht aus, daß weder eine dendritische Vegetation im Sinne Rokitanskis, noch eine Verschmelzung vorgebildeter Gefäße, sondern eine primäre Neubildung in der Venenwandung anzunehmen sei (1853).

Die Theorien von Neumann und Luschka haben heute wohl mehr nur noch historisches Interesse.

Es mag uns jetzt fast als eine Kuriosität erscheinen, daß Rokitansky u. a. das Kavernom seiner Entstehung nach mehr oder weniger vollständig mit dem Krebs identifizierten. Doch das nur nebenbei.

In neuerer Zeit ist die alte Frage wieder angeregt worden, und ich nenne hier die Arbeiten von Ribbert und von Schmieden.

Ehe ich auf diese zu sprechen komme, möchte ich noch kurz auf eine neuere Arbeit von Pilzer[3]) eingehen.

[1]) Virchow, Über kavernöse (erectile) Geschwülste und Teleangiektasien. Dieses Archiv Bd. 6, S. 525. — Geschwülste II. Kavernöses Angiom der Leber. S. 390.

[2]) v. Esmarch, Über kavernöse Blutgeschwülste. Dies. Arch. Bd. 6, S. 34.

[3]) Pilzer, Zur Genese des Angioma cavernosum. Dies. Arch. Bd. 165, S. 427.

Es handelt sich dabei um ein sehr ausgedehntes Cavernoma cruris et femoris bei einem 14jährigen Knaben, das einen großen Teil der Muskulatur in Mitleidenschaft gezogen, ja teilweise zu völliger Entartung gebracht hatte.

Die Arbeit erfordert insofern besondere Beachtung, als Verfasser durch seinen Befund zu Schlüssen gelangt ist, die ihn dazu führen, eine neue Theorie der Kavernomgenese aufzustellen, die nach seiner Meinung eine sehr einfache Lösung der ganzen Frage bedeutet. Er bringt gewissermaßen alle angio-, bezw. kavernomatösen Veränderungen unter einen Hut, indem er als Beginn der Kavernombildung die Teleangiektasie betrachtet; diese kommt durch mechanische Einwirkung zum Bersten, und die so entstandenen Hämorrhagien erhalten schließlich durch Reaktion des Gewebes, auf das sie als Fremdkörper wirken, Wandungen, womit dann das Kavernom fertig wäre. Durch sekundären Schwund der Zwischenwände kann es dann weiter zu einfachen Blutcysten kommen.

Der nächstliegende Einwand, wieso denn solche Blutaustritte als Fremdkörper wirken können und nicht einfach resorbiert werden, wird vom Verfasser nicht übersehen, aber, wie mir scheint, doch nicht entkräftet. Er nimmt eine durch kongenitale Verhältnisse bedingte „Hypoplasie“ der Gewebselemente an, ausgedrückt durch verminderte Resorptionsfähigkeit.

Sollte man sich damit doch nicht etwas zu sehr in das Gebiet der Spekulation wagen? Jedenfalls erscheint es mir kaum möglich, irgend etwas Tatsächliches zur Stütze solcher Anschauungen beizubringen. Mir scheint sogar ein gewisser Widerspruch darin zu liegen, daß solch „hypoplastisches“ Gewebe die Resorptionsfähigkeit eingebüßt hat, dagegen wohl noch im stande ist, durch Bildung einer Wandung auf den Reiz des „Fremdkörpers“ zu reagieren.

Soweit ich nach der Schilderung Pilzers den Fall übersehe, weiß ich nicht, weshalb man von der bisherigen Auffassung abgehen sollte, die die Hämorrhagien als rein sekundären Vorgang ansieht, als einfache Blutaustritte aus den Hohlräumen der fertigen Kavernoms. Daß in Pilzers Fall die Hämorrhagien so große Ausdehnung erlangt haben, erklärt sich doch wohl sehr einfach bei der Lokalisation des Kavernoms. Da der betreffende

Patient das Bein doch offenbar, so gut es ihm eben möglich war, noch immer gebraucht und die entstandene Flexion zu korrigieren gesucht hatte, da ferner auch passive Streckversuche vorgenommen worden waren, sowohl manuell wie mit einer zehntägigen Gewichtsextension, die dann auch Streckung des Beines herbeiführte, so versteht man wohl unschwer, daß die stark kavernös entartete Muskulatur vielfach hämorrhagisch durchsetzt war. Bei einem Leberkavernom, das viel weniger mechanischen Insulten ausgesetzt ist, wird es natürlich viel weniger leicht zu solchen Hämorrhagien kommen, was ja auch mit der Beschreibung solcher Fälle stimmt, und doch sind dieselben nach Pilzers Theorie für die Entstehung der Kavernome, zu denen doch nun einmal in erster Linie die der Leber gehören, unerläßlich. Weshalb erscheinen sie dort immer nur als offenbar zufälliger Nebenbefund?

Wenn Pilzer, wie er selbst sagt, das Kavernom in der von ihm geschilderten Weise nirgends beschrieben gefunden hat, so sollte ihn das doch schon einigermaßen bedenklich machen, aus seinem Befund für die Entwicklung der Kavernome allgemein gültige Regeln aufstellen.

Wenden wir uns nun zu den beiden anderen neueren Arbeiten über das Thema Kavernom, denen von Ribbert[1]) und von Schmieden[2]), so zeigt sich, daß dieselben in einem gewissen Gegensatz zueinander stehen.

Schmieden kritisiert ausführlicher die zur Zeit bestehenden Theorien, und ich möchte zunächst kurz die Stellung der genannten beiden Autoren zu denselben besprechen.

Zunächst: die primäre Bindegewebswucherung, die, wie oben gesagt, schon Virchow annahm.

Ribbert erklärt sie für die Regel, nur mit dem Unterschied gegenüber Virchow, daß er die Gefäßentwicklung nicht für einen sekundären, sondern einen gleichzeitigen Vorgang hält. Wohl mit Recht macht dagegen Schmieden geltend, daß man gar keine Übergangsstadien mit dem Bilde des wach-

[1]) Ribbert, Über Bau, Wachstum und Genese der Angiome u. s. w. Dieses Archiv Bd. 151, S. 381.

[2]) Schmieden, Über den Bau und die Genese der Leberkavernome. Dieses Archiv Bd. 101, S. 373.

senden Bindegewebes beobachtet, besonders aber, daß nach durchaus sicheren Beobachtungen Kavernome ohne alle Bindegewebswucherung vorkommen.

Die Theorie der Stauung, die Schmieden an zweiter Stelle bespricht, hat zur Zeit wohl nur wenige Anhänger. Die experimentelllen Untersuchungen von Jores und Scheffen[1]) haben nur wenig befriedigende Resultate ergeben. Sowohl Ribbert und Schmieden sprechen sich gegen diese Theorie aus; mit Recht weisen sie auf das Mißverhältnis des so häufigen Vorkommens von Stauungslebern und des doch immerhin bedeutend selteneren Vorkommens von Kavernomen hin, besonders darauf, daß die meisten Kavernomlebern keine Stauungslebern waren. Auch das Fehlen von entsprechenden Übergangsstadien, sowie dann der Mangel aller sonstigen Stauungssymptome erscheinen bedenklich. Es ist durchaus folgerichtig, wenn Schmieden sagt, daß man bei einer Stauung doch auch einmal völligen Circulationszustand, Ernährungsstörung und Nekrose finden müsse. Dagegen wird nicht bestritten, was ja auch selbstverständlich ist, daß sich die mechanische Wirkung einer zufällig gleichzeitig vorhandenen Stauung gelegentlich mehr oder weniger stark geltend machen kann.

Ebenfalls eine „Stauungstheorie“ ist die Annahme, daß es durch primäre Gallenstauung zur Entstehung eines Leberkavernoms kommen könne. Beneke[2]) begründet diese Möglichkeit durch seine Beobachtungen in einem Fall von tuberkulöser Entzündung der Glissonschen Kapsel, wo er in einem kleinen, keilförmigen Leberabschnitt, indem es durch die Entzündung zu lokaler Gallenstauung gekommen war, Veränderungen fand, die wie die ersten Anfänge eines Angioms aussahen.

Schmieden erscheint die Sache ziemlich zweifelhaft, weil er in den zahlreichen von ihm untersuchten Fällen von Kavernom niemals entsprechende Veränderungen fand. Ja, er vermutet, daß, falls es sich um ein Kavernom handelte, dieses schon vor Eintritt der Gallenstauung angelegt war.

Daß es bei diesem Hergang, wie ihn Beneke in seinem

[1]) Scheffen, Beiträge zur Histogenese der Leberkavernome. Dissert. Bonn 1896.

[2]) Beneke, Zur Genese der Leberangiome. Dies. Arch. Bd. 119, S. 76.

Fall annimmt — primäre Leberzellatrophie durch die Gallenstauung, infolgedessen bei sich gleichbleibendem Blutdruck Kapillarektasie und mit der Zeit Einschmelzung zu größeren Hohlräumen — zu dem Bilde des Kavernoms kommen kann, wäre einfach mechanisch gewiß ganz wohl denkbar. Es fragt sich nur, ob wir es dabei mit einem echten Kavernom zu tun haben oder vielleicht nur mit einem kavernomartigen Gebilde. Umsomehr erscheint es bedenklich, diesen Fall den zahlreichen Fällen von Leberkavernomen gleichzustellen, als hier doch die Gallenstauung durch einen tuberkulösen Prozeß hervorgerufen war, während man im übrigen doch gewiß in der Mehrzahl der Fälle um eine solche oder irgend eine andere Ursache arg in Verlegenheit sein würde.

Jedenfalls ist durch diese Theorie für die Entstehungsfrage der Kavernome in anderen Körperteilen als in der Leber nichts gewonnen.

Der weiteren Theorie der primären Parenchymzellatrophie hält Schmieden entgegen, daß sie doch gewissermaßen einen Widerspruch in sich schließe, indem durch eine regressive Metamorphose es zur Bildung eines ganz bestimmt charakterisierten Gewebes käme, eine a priori durchaus ein leuchtende Bemerkung. Warum, sagt er, führt die Zellatrophie nicht ebenso wie z. B. bei anderen lokalen regressiven Metamorphosen, z. B. bei Eklampsie, akuter gelber Leberatrophie u. s. w. zu Metamorphosen?

Die „hämorrhagische“ Theorie ist direkt hinfällig durch die genaueren Strukturverhältnisse, und auch in der neuen Form der Pilzerschen Auffassung dürfte sie wohl kaum an Wahrscheinlichkeit gewinnen.

Schmieden glaubt nun, und auch Ribbert gibt diese Möglichkeit zu, daß es sich um kongenitale Verhältnisse handelt, nur über die Art der Anlage und den Gang der weiteren Entwicklung gehen die Ansichten beider Autoren sehr auseinander. Jedenfalls besteht hier erst einmal schon ein direkter Gegensatz zu Virchow, der die Kavernome bekanntlich, da er sie bei Kindern nie sah, für wesentlich erworben hielt.

Ribbert erklärt die Seltenheit bei Kindern damit, daß die Kavernome dort leicht wegen ihrer noch zu geringen Größe

übersehen werden, und Schmieden konnte dann mittels zahlreicher sorgfältiger Untersuchungen von Lebern, besonders auch solcher von totgeborenen oder kurz post partum gestorbenen Kindern, die Unrichtigkeit der Virchowschen Ansicht nachweisen.

Ribbert glaubt nun an Wucherung eines (embryonal angelegten oder auch extrauterin entstandenen) Gefäßabschnittes mit eigenem, in sich abgeschlossenem Kapillarnetz mit alleinigem Zusammenhang mit dem übrigen Kreislauf durch ein zu- und ein abführendes Gefäß.

Schmieden weist jedoch an der Hand von Abbildungen einiger seiner Fälle nach, daß sehr wohl eine allseitig offene Kommunikation mit den Kapillaren des Kreislaufs bestehen kann. Er hat sich für lediglich kongenitale Anlage entschieden, und zwar geht er dabei von einer ganz neuen Voraussetzung aus, nämlich von der, daß es sich jedenfalls garnicht um eine eigentliche Gefäßgeschwulst, sondern um eine Gewebsmißbildung handelte, um eine „Defektbildung bei der Aussprossung der Leberanlage", bei der durch Kapillarerweiterung an Stelle des „fehlenden Parenchyms" und „sekundäre, hauptsächlich regressive Veränderungen" das Bild des fertigen Kavernoms zu stande kommt. Er trennt das Leberkavernom völlig von den kavernösen Angiomen anderer Körperteile. Doch läßt sich wohl nicht leugnen, daß seine Auffassung der der primären Parenchymzellatrophie ziemlich nahe kommt und die dieser von Schmieden selbst entgegengehaltenen Bedenken auf seine eigene Ansicht Anwendung finden könnten.

Wenn wir nun hiernach mit wenigen Worten den Tumor cavernosus charakterisieren wollen, so können wir wohl sagen: er ist eine direkt oder indirekt aus dem Blutgefäßsystem hervorgehende Neubildung, die in ein im übrigen normales Gewebe eingefügt ist und aus blutführenden, meist unregelmäßig gestalteten Hohlräumen besteht, die zum Teil unter sich, wie auch mehr oder weniger deutlich mit den umgebenden Kapillaren kommunizieren. Scharfe Abgrenzung gegen das umgebende Gewebe oder allmählicher Übergang in dasselbe. Die Wände sind mit einer einfachen Endothelschicht ausgekleidet, eventuell sieht man Bindegewebswucherung.

Fragen wir uns nun: Paßt unser Bild zu einer solchen Beschreibung? Läßt es sich mit einer der oben genannten Theorien vereinigen?

Wir werden wohl kein Bedenken tragen, die erstere Frage zu bejahen; die Beantwortung der zweiten dagegen wird uns etwas eingehender beschäftigen müssen.

Also: primäre Bindegewebswucherung? — Woher sollte diese kommen? Nur von der Pia aus, bezw. den von ihr einstrahlenden Septen, die jedoch neuerdings auch vielfach für Glia gehalten werden, vielleicht auch von den Adventitiazellen aus, denn alles übrige ist Ektoderm. Wir haben tatsächlich viele Stellen, an denen Bindegewebsvermehrung vorhanden zu sein scheint. Solche Stellen sind kernreicher, mit Karmin röter gefärbt, besonders die stellenweise hochgradigen Verdickungen der Adventitia zeigen solche Färbungen, aus denen man auf Bindegewebe schließen könnte. Doch vielfach sind solche Partien auch blässer gefärbt, kernarm; da könnte es sich ja dann um degeneriertes Bindegewebe handeln, vielleicht aber auch um faserige Degenerationsprodukte der Muskularis. Nirgends zeigen sich aber stärkere Zellinfiltrationen und Bilder, den Wachstumsvorgängen entsprechend, die Virchow annahm. Und wie ein schon in allen seinen Teilen völlig ausgebildetes Kavernom, in dem an Stelle dieser produktiven Prozesse der Bindegewebswucherung mehr die regressiven der Wandverschmelzung und sekundären Kommunikation getreten wären, erscheint unser Bild nicht gerade, da weit offene Kommunikation doch immerhin verhältnismäßig spärlich sind. Außerdem hat ja aber Schmieden nachgewiesen, daß Bindegewebswucherung nicht für Kavernom charakteristisch sei.

Die Theorie der „primären Bindegewebswucherung“ als Beginn der Kavernomentstehung scheint also auch in unserem Fall nicht recht wahrscheinlich.

Dafür, daß es sich um „primäre Parenchymzellatrophie“ handelt, spricht garnichts, man hätte dann doch wohl irgend welche klinische Symptome zu erwarten gehabt; von „Hämorrhagien“ kann, abgesehen von einzelnen, offenbar sekundären Blutaustritten, auch keine Rede sein.

Es bliebe noch die Frage der „Stauung". Wie oben ausgeführt, hat diese Theorie über die Genese der Kavernome zur Zeit nur wenig Anhänger. Es könnte sich entweder um eine Stauung infolge kongenitaler oder auch infolge später erworbener Verhältnisse handeln.

Man hat die Entstehung der Kavernome und Angiome überhaupt mit ihrer häufigen Lokalisation in der Gegend der embryonalen Spalten in Verbindung gebracht, und es liegt nahe, auch hier an eine derartige Entstehung zu denken, etwa an einen Entwicklungsfehler oder eine geringe Schädlichkeit, die auf das noch offene Medullarrohr einwirkte. Es brauchte dabei die lokale Gefäßanordnung gar keine besondere Rolle gespielt zu haben. Doch bei der Annahme, daß eine Entwicklungsstörung durch mangelhafte Gefäßbildung oder durch Obliteration die Ursache abgegeben hätte, die zu Stauung und Erweiterung der kleinsten Blutkapillaren und weiterer Konfluenz führte, läge es denn doch nahe, auch der Eigenart des lumbalen Venengeflechts einige Bedeutung zuzuschreiben. Abgesehen davon, daß wir, wie oben ausgeführt, hier eine ganz besonders reichliche Gefäßversorgung, und zwar wesentlich venöse, haben, daß hier die weitesten Kapillaren im ganzen Rückenmark sind, erschiene eventuell der Befund der starken und dann — nach Abgang der großen Radicalvene in der Höhe des XII. Brustwirbels — so sehr viel schwächeren Medianvene wohl der Beachtung wert. Man müßte sich also etwa vorstellen, daß hier — kongenital oder extrauterin — unterhalb des Abgangs dieser Radicalvene die Medianvene von einer mehr oder weniger vollständigen Obliteration getroffen wurde; dann entspräche es der Ansicht über das Zustandekommen der Kavernome durch Stauung, wenn an einer noch tiefer gelegenen Stelle infolgedessen eine Kapillarerweiterung und sekundäre Verschmelzung eintrat; der Kollateralkreislauf nach vorn durch die schwachen seitlichen venösen Anastomosen konnte dabei nicht so schnell genügenden Ausgleich schaffen, umsomehr, als die Hauptabflußbahn des venösen Blutes betroffen wurde, die, wie früher bemerkt, durch die sogenannten peripherischen Venen dargestellt wird. — Man könnte eventuell auch an eine Stauung infolge der Gravidität denken, beispielsweise durch Thrombose der hinteren Medianvene.

Mit diesen Ausführungen wäre wohl den Anhängern der Stauungstheorie Genüge geschehen, und tatsächlich läßt sich wohl in unserem Fall dies oder jenes zu ihren Gunsten anführen, aber auch genug dagegen; ist doch, wie oben besprochen, diese Theorie der Kavernomentstehung auch im übrigen so wenig haltbar, daß es geradezu hieße ein Kavernom ausschließen, wenn wir hier an ein Stauungsprodukt denken wollten.

Die Annahme primärer Gallenstauung als Entstehungsursache von Leberkavernomen läßt sich natürlich in unserem Fall in keiner Weise verwerten.

Besondere Beachtung verdiente nun wohl die auf sorgfältige Untersuchungen eines großen Materials aufgebaute Theorie von Schmieden, und wir müssen sie wohl schon bezüglich der Beurteilung unseres Falles etwas mehr berücksichtigen. Die Ribbertsche Ansicht zu vertreten, hieße hier nun auf jeden Fall ein Kavernom ausschließen, denn von einem ganz abgeschlossenen Gefäßbezirk mit eigenem Kapillarnetz dürfte doch hier wohl keine Rede sein können. Aber auch Schmiedens Theorie verträgt sich nicht recht mit dem vorliegenden Befund. Sie soll ja allerdings auch nur für Leberkavernome gelten; aber weshalb sollten die Vorgänge, durch die nach Schmiedens Ansicht das Leberkavernom entsteht, nicht auch in anderen Organen möglich sein? Daß eine embryonale Entstehung bei der Lokalisation sehr wohl denkbar ist, ist schon in meinen obigen Ausführungen bezüglich der Frage der Stauung gesagt.

Schmieden nimmt also eine Gewebsmißbildung an, „einen ungeordnet und lückenhaft angelegten Substanzabschnitt“.

Da sich in unserem Bilde überall zerstreut innerhalb des Tumors Züge von Rückenmarkssubstanz finden, erscheint diese Auffassung nicht ganz unwahrscheinlich. Ob allerdings die Entstehung des Tumors in den allerersten Stadien der Rückenmarksentwicklung zu suchen ist, dürfte zweifelhaft erscheinen. Vielmehr macht das Bild den Eindruck, als sei die Anlage zu einer Zeit erfolgt, wo die einzelnen Teile des Rückenmarks schon ihre definitive Gestalt und Lagebeziehung zueinander einigermaßen gewonnen hatten.

Wenn es dagegen Schmieden als charakteristische Eigentümlichkeit der Kavernome bezeichnet, daß, wie schon Virchow

angab, „ein gewisser Teil des Organs durch die Neubildung substituiert“ werde, so trifft dies für unseren Fall nicht zu, denn von einer scharfen Abgrenzung gegen die Umgebung ist keine Rede, ja es finden sich noch ziemlich weit, bis ins Vorderhorn hinein Kapillarerweiterungen. In der Tat entspricht diese Angabe Schmiedens dem gewöhnlichen Befund, doch kommt auch in der Leber eine racemöse Form des Kavernoms vor mit allmählichem Übergang in das umgebende Gewebe, sodaß das Fehlen einer scharfen Abgrenzung schwerlich ein Kavernom ausschließen könnte, nur ist es nicht gut mit den meisten der genannten Theorien zu vereinigen; jedenfalls vermißte ich in den Ausführungen der betreffenden Autoren Rücksichtnahme auf derartige Verhältnisse, vielmehr findet man mehrfach betont, daß das Gewebe außerhalb des Tumors normalen Bau zeige, von noch nebenher bestehenden Gefäßerweiterungen ist nirgends die Rede; auch Schmieden, dessen Genesetheorie man für vorliegenden Fall vielleicht acceptieren könnte, spricht von regelmäßig beobachteter scharfer Abgrenzung.

Es ließe sich gegen die Diagnose Kavernom etwa einwenden, daß die Form der Bluträume vorwiegend mehr kreisrund ist, und das könnte an die Möglichkeit einer Teleangiektasie denken lassen, denn bei dem vorwiegend senkrechten Verlauf der lumbalen Gefäße könnten sich Gefäßerweiterungen auf dem Querschnittsbild einigermaßen kavernomähnlich darstellen. Doch hätten wir bei einer Teleangiektasie gewiß auch viele Längs- und Schrägschnitte zu erwarten, die sich hier nur ganz vereinzelt finden. Daß nicht überall Kommunikationen zwischen den einzelnen Hohlräumen bestehen, erscheint nicht auffällig bei der Annahme, daß wir es mit einem noch nicht völlig ausgebildeten Kavernom zu tun haben. Nicht gegen das Kavernom sprechen auch die Wandverdickungen, wenn deren Befund auch bei Kavernom nicht die Regel ist, vielmehr sich meist eine einfache Endothelauskleidung findet.

Jedenfalls haben wir keine Veranlassung an der Diagnose Kavernom etwas zu ändern, doch können wir auch keine der besprochenen Theorien rückhaltlos auf unseren Fall anwenden, auch die von Schmieden nur mit der Erweiterung, daß ein

Kavernom nicht unbedingt scharf gegen seine Umgebung abgegrenzt zu sein braucht.

Erwähnt sei schließlich noch, daß Hebold 1885 im „Archiv für Psychiatrie“ einen Fall von „Aneurysmen der kleinsten Rückenmarksgefäße“ mitteilte, dessen Beschreibung in vielen Punkten auffällig auf unseren Fall paßt. In meiner Dissertation bin ich noch ausführlicher auf die betreffende Arbeit eingegangen, konnte aber schließlich nicht umhin, die Vermutung auszusprechen, daß es sich am Ende dort garnicht um wirkliche Aneurysmen, sondern um angiomatöse Veränderungen gehandelt habe.

XVIII.
Über Lymphangiome.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. med. Konrad Sick,

Assistenten des Instituts.

(Hierzu Tafel XV.)

Die Schwierigkeiten in der Beurteilung der geschwulstartigen Neubildungen im Lymphgefäßsystem beruhen hauptsächlich auf der schwer durchführbaren, wenn nicht unmöglichen und ungerechtfertigten Abgrenzung der Lymphangiome von den verschiedenen Formen der Lymphangiektasien. Die Bedeutung, die den Circulationsstörungen im Lymphgefäßgebiet für die Entstehung derartiger Geschwülste früher beigemessen wurde, ist neuerdings stark eingeschränkt worden. Man sucht mehr und mehr besonders die abgegrenzten cystischen, aus Lymphgefäßen hervorgegangenen Tumoren als echte Angiome darzutun. Allein bei der Durchführung einer größeren Anzahl von Untersuchungen in dieser Richtung ergeben sich bald Schwierigkeiten, welche die letztere Anschauungsweise als noch nicht genügend begründet erscheinen lassen. Das, was wir von solchen Lymphgefäßgeschwülsten zu Gesicht bekommen und was in der Literatur zu

finden ist, entbehrt gewöhnlich der sicheren Merkmale des Lymphangioms. Oder aber wir finden angiomatöse Neubildung und Ektasie in mannigfachen Kombinationen; denn obgleich diese Vorgänge prinzipiell nichts miteinander zu tun haben, sind sie im einzelnen Falle nicht reinlich zu trennen. Trotzdem werden wir bei einer großen Anzahl dieser Geschwülste auf Grund des Tatsachenmaterials bei genügend eingehender Untersuchung uns ein richtiges Bild von ihrer Genese machen können.

Wie schwer die Würdigung dieser Momente im einzelnen Falle werden kann, mögen 2 Untersuchungen von cystischen Lymphgefäßtumoren illustrieren, die schon wegen ihrer eigenartigen Lokalisation einer Beschreibung wert zu sein scheinen. Bei dem ersten derselben wird man freilich kaum eine vollbefriedigende Antwort auf alle jene schwierigen Fragen erwarten dürfen. Auf Grund dieser und mehrerer anderer einschlägiger Beobachtungen möchte ich einige Fragen betreffend die Veränderungen, von denen Lymphangiome so häufig sekundär betroffen werden, kurz berühren. — Meinem verehrten Chef, Herrn Professor Langhans, der mir die Fälle zur Bearbeitung überwies, spreche ich an dieser Stelle für Rat und Förderung bei der Untersuchung meinen aufrichtigen Dank aus.

I. Lymphangiom in einem isolierten Schleimhautkeim der Uterusmukosa.

Diesen Fall verdanke ich der operativen Privatpraxis von Herrn Prof. Tavel, dem ich auch für die freundliche Mitteilung der klinischen Notizen sehr verbunden bin. Es handelte sich um eine 37 jährige Patientin von der Insel Réunion stammend.

Sie hatte Malaria durchgemacht. Vor 6 Jahren wurde bei ihr eine Alexander-Adams-Operation vorgenommen. Seit 3 Jahren habe sich der Uterus beträchtlich vergrößert, es seien starke Metrorrhagien aufgetreten.

Im übrigen sei bei der Patientin, abgesehen von Milzschwellung, nichts krankhaftes nachweisbar gewesen, speziell die Untersuchung von Herz und Nieren habe keinen pathologischen Befund erbracht.

Am 13. Juni 1902 wurde die Exstirpation des Uterus unter Zurücklassung der Adnexe vorgenommen. Bei der Eröffnung der

Bauchhöhle ergoß sich leicht sanguinolenter Ascites; beim Durchschneiden des rechten Ligamentum latum zeigte sich neben der Art. uterina ein auffallend weites Lymphgefäß, das klare Flüssigkeit entleerte. Operation und Heilung verlief im übrigen glatt.

Der exstirpierte Uterus wurde, — aus klinischen Gründen ohne vorhergegangene Fixation —, vorn in der Mittellinie aufgeschnitten und noch am selben Tag dem pathologischen Institut übergeben.

Makroskopischer Befund am Uterus: Corpus stark vergrößert, 9 cm lang, größte Breite 9 cm, größte Dicke der Wand 5 cm. An der Vorderwand submukös sitzend, ein abgekapselter Tumor, welcher in das Cavum uteri hinein vorragt, dasselbe vollständig ausfüllend. Bei der Durchschneidung der bedeckenden Gewebsschicht zeigt es sich, daß die Geschwulst intramuskulär sitzt, denn jene Schicht setzt sich deutlich aus Schleimhaut und einer dünnen Muskellage zusammen. Die unter stärkerem Druck stehenden cystischen Blasen des Tumors quellen nun sofort hervor, während die Deckschicht sich zurückzieht. Der Tumor selbst ist 7 cm lang, von weich-elastischer Konsistenz, er hat eine Breite von 6 cm und eine Dicke von 2½ cm. Derselbe scheint sich in der Hauptsache aus kugeligen, dünnwandigen Cysten mit hellbräunlichem Inhalt und von einem Durchmesser von ½—2 cm zusammenzusetzen.

Die Fixation geschah durch 4 pCt. Formaldehyd 24 Stunden, hernach Härtung in Spiritus von steigender Koncentration. Aus der vorderen Uteruswand wird nach vollständiger Härtung eine 1½ cm dicke Scheibe in sagittaler Richtung ausgeschnitten, die den Tumor gerade in seiner größten Ausdehnung in sich faßt. Diese Scheibe, in zwei Blöcke von 40—45 mm Seite zerlegt, wurde in Celloidin in der gewöhnlichen Weise eingebettet. Die Schnitte, in Anbetracht der großen Oberfläche der Blöcke, in einer Dicke von 20—25 μ, ergaben somit Übersichtsbilder des gesamten Tumor der ganzen zugehörigen vorderen Uteruswand. Von Färbungen fanden die Hämalaun-Eosin, Borax- und Salzsäurekarmin-Färbungen Verwendung, daneben noch die van Giesonsche Färbung, sowie die Weigertsche Methode zur Darstellung der elastischen Fasern. Der eine der beiden, den ganzen Tumor in sich fassenden Blöcke wurde in eine Schnittreihe von 60 Schnitten zerlegt. Besondere Schnitte wurden zum Studium der Zellstrukturen von kleineren Blöcken von ½—1 cm Seite in der Dicke von 10 μ angefertigt.

Mikroskopische Beschreibung. Die Muskulatur der vorderen Uteruswand hat eine maximale Dicke von 29 mm, die an den Stellen, wo die Neubildung am weitesten in die Tiefe greift, auf 22 mm heruntergeht. Das Gewebe der Uteruswand bietet schon makroskopisch in den Schnitten ein auffallendes Bild. Kleine Risse und Spalten scheinen es fast in seiner ganzen Ausdehnung zu durchsetzen. Dabei handelt es sich nicht,

wie das Mikroskop auf den ersten Blick zeigte, um Kunstprodukte, sondern um wirkliche präformierte Spalträume zwischen den nach Größe, Gestalt, Anordnung ihrer Zellen keinerlei Abweichungen zeigenden Muskelbündeln der Uterusmuscularis. Die Spalträume stellen in den Schnitten zum Teil schmale, spitz zulaufende einfache Lumina dar, zum Teil aber sind sie vielfach verzweigt und umscheiden gewissermaßen mehrere Muskelbündel zugleich. Ihre Begrenzung gegen das umliegende Gewebe ist recht verschiedenartig. Sehr zahlreich sieht man die Spalträume von einem bei Giesonfärbung ganz deutlich von dem darunterliegenden Bindegewebe abgesetzten mehr oder weniger stark abgeplatteten Endothel ausgekleidet. Sehr häufig aber fehlt diese Auskleidung gänzlich, auseinandergedrängte Bindegewebs- oder auch Muskelbündel begrenzen allein die schmalen Spalten, in denen man oft Bindegewebsfibrillen mit angelagerten Bindegewebszellen von einer Wandseite auf die andere überspringen sieht. Dies kann so häufig werden, daß die ganze Spalte von einem feinen Faserwerk in den verschiedensten Richtungen durchzogen wird. Um Produkte mangelhafter Konservierung kann es sich hier nicht handeln, dagegen spricht die Beschaffenheit der übrigen Gewebe und besonders die unregelmäßige Verteilung der Spalträume über die Schnittfläche der Uterusmuskulatur. Sehr zahlreich sind sie nämlich in den mittleren Schichten der Uteruswand, in dem als Stratum vasculosum bezeichneten Teil der Muskularis, nach innen und außen davon sind sie spärlicher, und beschränken sich auf die Umgebung der Gefäße. Bei letzteren erleichtert relativ gute Blutfüllung die Untersuchung und die Unterscheidung von Lymphgefäßen, ihre inneren Wandschichten lassen nichts auffallendes erkennen. Dagegen zeigt das adventitielle Bindegewebe dieselben Spaltbildungen durch Auseinanderdrängen von Fasern, sodaß oft Blutgefäße von halbmondförmigen Scheiden dieser Art umschlossen sind. In Begleitung von Blutgefäßsträngen treten hier und da deutliche größere Lymphgefäße auf, mit zackig sternförmigem Lumen und kompliziert gebauter Wand, in der auch glatte Muskelfasern verlaufen. Ein Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes konnte nicht gefunden werden. Es ist selbstverständlich, daß diese Verhältnisse an Schnitten durch die Wände normaler Uteri kontrolliert wurden.

Von dieser Muskelmasse ist eine Schicht losgelöst, die zusammen mit der Schleimhaut die Bedeckung des Tumors gegen das Cavum uteri bildete und die, wie schon erwähnt, sich nach dessen Durchschneidung retrahierte. Der vorher also stark ausgezogene Streifen Uterusmuskulatur hat nunmehr eine Dicke von 12—15 mm; die einzelnen Muskelbündel sind hier viel schlanker, 0,045—0,2 mm im Durchmesser an sicheren Querschnitten. Die oben erwähnten Spaltbildungen fehlen, die zahlreichen Gefäße klaffen stark in Gestalt von rundlichen und ovalen Lichtungen, sodaß hier vielfach eine sichere Unterscheidung zwischen Blut- und Lymphgefäßen nicht möglich ist, da die Beschaffenheit des Inhalts allein zu dieser Unterscheidung nicht berechtigt. Wichtig ist das Verhalten der Schleimhaut in der Uterushöhle.

Ihre Dicke in der an den Tumor angrenzenden Partie der Uteruswand ist die gewöhnliche von 1—1,5 mm. Das Schleimhautstroma ist aufgelockert, sodaß die einzelnen spindligen Elemente deutlich hervortreten; die Drüsen sind spärlich, wenig geschlängelt. Hauptsächlich aber ist zu betonen, daß von der Ektasie der Lymphgefäße, wie sie besonders im Stratum vasculosum der Uterusmuskulatur sich fanden, hier kaum etwas zu sehen war. Blutgefäße, die aus der Muskularis in die Mukosa übertraten, ließen zwar hier und da noch eine deutliche perivaskuläre Lymphscheide erkennen, aber dies nur in den tiefsten Schleimhautregionen; in den oberen war die stärkere seröse Durchtränkung des Stromas die einzige auf erschwerten Lymphabfluß hinweisende Erscheinung. An dem retrahierten Rand der Deckschicht des Tumors ist die Schleimhaut wulstartig verdickt, 2,5 bis 3 mm breit.

Der eigentliche Tumor, dessen intramuskuläre Lage schon erwähnt ist, hat ovale Gestalt, mit der Längsachse in der des Uterus gelegen, die beiden größten Durchmesser 46×28,5 mm; seine Hauptmasse prominiert über das Endometrium, ein kleineres Segment desselben liegt unter dem Niveau der Uterusinnenfläche und steht hier in innigerer Verflechtung mit der Muskulatur, während er in seiner übrigen Peripherie nur durch wurzelartige Stränge mit den umgebenden Gewebsschichten zusammenhängt, Stränge, die lymphatische Spalten überbrücken. Im Innern der Geschwulstbildung treten eine Menge blasiger Hohlräume hervor, teils kugelig, teils oval bis länglich-schlauchförmig, die makroskopisch sichtbaren von 0,5 bis 19,5 mm Durchmesser. Zwischen diesen cystischen Gebilden sind schmalere oder breitere (0,1—4,5 mm) Septen und größere Gewebsinseln stehen geblieben. Bei mikroskopischer Betrachtung sind auch diese siebartig durchsetzt von einer großen Menge langgestreckter oder fast vollständig kreisrunder Lichtungen. Das Grundgewebe, in das diese Lumina eingelagert sind, entspricht in jeder Beziehung dem Stroma der Uterusschleimhaut mit geringen, die physiologischen Grenzen nicht überschreitenden Modifikationen. Es finden sich die gewohnten kleinen, spindelförmigen Zellen dieses Gewebes ohne Abweichungen nach Gestalt und Größe der Kerne. Der Chromatingehalt der letzteren ist meist ziemlich gering, meistens lassen sich 2 Kernkörperchen deutlich erkennen. Nur die dichte Lagerung der Zellen, wie wir sie bei ruhendem Zustand der Uterusmukosa und bei Ausschluß von pathologischen Veränderungen anzutreffen gewohnt sind, ist fast überall aufgehoben. Die Auflockerung des Stromas ist in den verschiedensten Graden ausgeprägt: Partien, in denen durch das Auseinanderrücken der Zellen ihre Protoplasmaleiber eben deutlich werden, wechseln mit solchen ab, bei denen vom Stromagewebe nur ein Netz sternförmiger Zellen geblieben ist, dessen Maschen teils leer, teils mit lymphatischer Flüssigkeit erfüllt sind. In diesen hochgradig serös durchtränkten Bezirken ist auch die einzelne Zelle gedunsen, besonders der Kern ist blasig, blaß, die wenigen Chromatinkörnchen liegen unter der oft etwas gerunzelten

Kernmembran. Nicht selten begegnet man kleinen, einkernigen Lymphocyten im Gewebe. Auffallend zahlreich sind die eosinophilen Zellen, meist mit deutlich fragmentierten Kernen, die teils gleichmäßig zahlreich das Gesichtsfeld durchsetzen, teils in Haufen von 15—20 sich zusammengeschart haben, letzteres oft in der Umgebung der Gefäße.

Die Grenze des Tumorgewebes gegen die Uterusmuskularis ist keine scharfe, die Muskelbündel ragen z. T. weit in dasselbe hinein vor, und es bildet dann das letztere oft vorgeschobene Halbinseln oder scheinbar isolierte Nester, deren Zusammenhang mit der Hauptmasse der Geschwulst nur die Schnittreihen dartun. In der Regel findet sich aber zwischen der Muskulatur und dem Tumorgewebe eine mehr oder weniger schmale Bindegewebsschicht eingeschaltet, zu der dieses eine Art Übergang zu bilden scheint. Wenigstens sieht man in der Grenzzone Zellen von dem Charakter der Stromazellen des Endometrium, zwischen denen sich feine, faserige Zwischensubstanz in einer Deutlichkeit abhebt, wie es sonst in diesem Gewebe nicht wohl gefunden werden dürfte. Wahrscheinlicher als um Vordringen von Bindegewebsfasern zwischen die Stromazellen wird es sich dabei um eine allmählige Modifizierung der Bindegewebselemente von dem Typus der gewöhnlichen bis zu dem der lymphoiden Bindegewebszelle handeln.

Epitheliale (drüsige) Bestandteile ließen sich in dem Tumor nirgends, auch nicht in den Schnittreihen, nachweisen.

In einem beträchtlichen Teil der Peripherie des Tumors findet sich eine zum Teil recht breite Zone mit ausgesprochener hyaliner Entartung des Grundgewebes, wie auch der Gefäße. Die Anordnung des Hyalins deutet entschieden darauf hin, daß die Stromazellen des Tumors an seiner Produktion beteiligt sind. Denn gerade in solchen Gewebspartien treten ohne Zusammenhang mit fibrillärem Bindegewebe diese Metamorphosen auf. Die in diesen Bezirken sehr deutlich auftretenden Gefäße zeigen hauptsächlich in den mittleren und adventitiellen Schichten dieselbe regressive Veränderung; die Kapillaren sind zwischen den glänzenden homogenen Balken zu schmalen, kernreichen Zellzügen mit ganzem oder teilweisem Verlust des Lumens eingeengt. Erwähnt sei noch, daß die verschiedenen Modifikationen der Färbung (besonders van Gieson), die schon durch das optische Verhalten wahrscheinlich gemachte hyaline Beschaffenheit der fraglichen homogenen Gewebsmassen sicher stellte. Auffallend ist das Vorkommen kleiner, ganz charakteristischer Gruppen von Fettzellen in diesen Gebieten. Vereinzelt lassen sich in den peripherischen Zonen des Tumors auch Züge glatter Muskelfasern zwischen dessen zelligen Elementen nachweisen. Nervöse Gebilde fanden sich nirgends, ebenso keine elastischen Fasern, abgesehen von den in Gefäßwänden gelegenen.

Die Blutgefäße des Tumors stehen mit denen der Uterusmuskulatur in deutlichem Zusammenhang, und zwar sieht man nicht allein ein sehr reichliches Kapillarnetz das Gewebe durchziehen, sondern es finden sich auch kleine Arterien und Venen mit allen notwendigen Wandbestandteilen:

Intima, elastischer Membran, glatten Muskelfasern und adventitiellem Bindegewebe. In den centralen Partien finden sich solche Gefäße weniger häufig als in den Grenzbezirken. Sie scheinen demnach von der Peripherie her einzudringen und sich im Innern in Kapillaren, oft mit deutlich erweitertem Lumen, aufzulösen. Die Beteiligung der Gefäße an der hyalinen Entartung ist schon erwähnt.

Endlich die Lymphgefäße, oder, um in der Beschreibung objektiv zu bleiben, das System der großen und kleinen Hohlräume, das die ganze Neubildung durchsetzt (Taf. XV, Fig. 1). Zur Vereinfachung dieser Schilderung möchte ich einzelne charakteristischere Formen getrennt beschreiben, die aber natürlich mehr oder weniger willkürlich aus der Reihe der allmählichen Übergänge herausgegriffen werden mußten. Ich gehe dabei aus von

1. mäßig gedehnten, spaltförmigen oder rundlichen Lichtungen mit großenteils deutlich endothelialer Auskleidung und gleichmäßig strukturlosen Inhaltsmassen, die als selbstständige Lympkapillaren angesehen werden müssen. Bei den größeren Lumina dieser Kategorie, bei denen der Endothelbelag deutlich sich vom umgebenden Gewebe abhebt, ist kein Zweifel an einer solchen Deutung möglich. Neben diesen größeren Lumina sieht man zahlreiche ganz kleine, meist rundliche Lichtungen im Grundgewebe mit einem Durchmesser von 40—75 μ, für gewöhnlich in Gruppen zusammenliegend, in der Regel ohne erkennbaren oder färbbaren Inhalt, jedenfalls nie Blut enthaltend. Es ist sehr schwierig, über die Wandbeschaffenheit dieser Kanäle etwas auszusagen: zwar sieht man das Lumen scharf begrenzt von platten Zellen mit bläschenförmigem, chromatinarmem Kern; mit diesen Merkmalen ist jedoch die Beschaffenheit der nächstliegenden Stromazellen ebensogut gekennzeichnet, sodaß es kaum möglich sein dürfte, einen Unterschied zwischen den letzteren Elementen und denen der Wandbekleidung zu statuieren, umsomehr als es sich nicht um generell verschiedene Zellarten, sondern nur um Modifikationen desselben Zelltypus handeln kann. Schon bei der Betrachtung eines und desselben Schnittes fällt es auf, daß diese Kanäle einen stark gewundenen Verlauf haben müssen, da die verschiedenen optischen Ebenen eines Schnittes genügen, um eine starke Abweichung derselben vom geradlinigen Verlauf sichtbar zu machen. Wir werden in diesen Gebilden ebenfalls Lymphkanäle sehen müssen, wobei aber dahingestellt bleibt, ob man sie als wirkliche Lymphkapillaren, d. h. Lymphbahnen mit endothelialer Auskleidung gelten lassen darf. An verschiedenen Stellen liegen diese Lymphgefäße so dicht, daß zwischen ihnen nur noch Septen von 2—3 Zelllagen vorhanden sind, sodaß das Gewebe hier eine vollständig siebartige Beschaffenheit aufweist.

Von diesen Lymphbahnen sind zu unterscheiden

2. solche von perivaskulärer Anordnung, ebenfalls in großer Anzahl vertreten und oft von überraschender Deutlichkeit in ihren Beziehungen zu den Blutgefäßen. Auf Querschnitten sieht man die letzteren

inmitten eines ziemlich großen Hohlraumes liegen, den eine strukturlose geronnene Masse ausfüllt. Der Hohlraum ist gegen das Blutgefäß sowohl als gegen das umgebende Gewebe durch ein kontinuierliches Lager von gut differenzierten Endothelien abgegrenzt, bis auf eine Stelle, wo eine Zellplatte von 1—2 Zelllagen nach Art eines Aufhängebandes den Zusammenhang zwischen der äußeren Wand des Hohlcylinders und dem Blutgefäß herstellt. Diese Anordnung der Gefäße stellt nun den Ausgangspunkt dar für eine Reihe cystöser Bildungen. Der perivaskuläre Lymphraum nimmt immer größere Ausdehnung an, während das Blutgefäß eine excentrische Stellung einnimmt. Endlich bekommen wir Cysten, an deren Peripherie an irgend einer Stelle ein unscheinbarer Gefäßquerschnitt in den Hohlraum vorragt, der auf die Entstehung der Cyste aus einem perivaskulären Lymphraum hinweist. Neben den perivaskulären Lymphbahnen im engeren Sinn, welche hauptsächlich eine Vergrößerung erfahren haben, sind auch die adventitiellen Lymphscheiden an manchen etwas größeren Gefäßen erweitert, d. h. sie kommen deutlich zur Erscheinung.

3. Die größten Cysten, etwa von 5 mm Durchmesser an aufwärts, sind bezüglich ihrer Entstehung schwer zu beurteilen. Ihre Wände bestehen aus Schichten von dichten spindligen Zellen, ohne daß eine Endothelschicht als innere Auskleidung von ihnen abzugrenzen wäre. Blutgefäße sind im Innern oder in der Wand der Cysten nicht nachweisbar, sodaß eine Entstehungsart, wie bei den sub 2 beschriebenen, nicht ohne weiteres angenommen werden könnte. Aber unwahrscheinlich ist dies doch nicht, insofern als bei extremer Dehnung und starkem Flächenwachstum der Lymphscheide das zugehörige Blutgefäß wohl irgendwie zu Grunde gegangen sein konnte. Ebensogut können die großen Cysten aus den sub 1 aufgeführten Lymphgefäßen entstanden sein.

Da, wie oben erwähnt, schon bei der Operation anläßlich der Abtragung der Ligg. lata eine starke Erweiterung der zum Uterus führenden Lymphgefäße aufgefallen war, wurde zur Orientiernng darüber von der rechten Kante des Uterus ein größeres Wandstück mit dem abgebundenen Stumpf der Uteringefäße durch einen sagittalen Schnitt abgetragen und auf Schnitten untersucht. In der Tat fanden sich dort neben den Verzweigungen der Arteria uterina drei große, voneinander entfernt gelegene und daher wohl unabhängige Lymphgefäße, das größte mit einem weitklaffenden Lumen von 6 : 2½ mm Durchmesser, daneben eine beträchtliche Anzahl kleinerer, von denen übrigens das eine oder andere auch leicht mehrmals im Schnitt getroffen sein konnte. Die Diagnose der Lymphgefäße war hier bei Vorhandensein aller Merkmale hinsichtlich Gestalt des Querschnittes, Inhalt und Wandbestandteile vollständig sicher.

Fassen wir das Ergebnis der obigen mikroskopischen Untersuchung kurz und möglichst objektiv zusammen, so liegt hier eine Erweiterung der Lymphgefäße und -spalten des Uterus vor,

die sich auch auf die zuführenden Lymphgefäße des Lig. latum centralwärts fortsetzt. Ferner liegt intramuskulär ein Tumor in der vorderen Uteruswand. Seine Hauptbestandteile sind die Stromazellen der Uterusschleimhaut oder — um nichts zu präjudizieren — Spindelzellen bindegewebiger Natur dem lymphoiden Typus sich nähernd, ähnlich denen des Uterusstromas oder des Stratum proprium irgend anderer Schleimhäute. Darin eingelagert sind, neben größeren und kleineren Blutgefäßen, zahllose Lymphräume von den verschiedensten Dimensionen, z. T. ausgesprochen cystische Bildungen.

Zunächst möchte ich auf einen Hauptpunkt etwas näher eingehen, nämlich auf die intramuskuläre Lage des Tumors und die Deutung seiner Gewebselemente. Daß Form und Anordnung des zelligen Grundgewebes für Identität mit dem Uterusschleimhautstroma spricht, ist schon aus der mikroskopischen Beschreibung ersichtlich. Daneben könnte eigentlich nur noch Sarkomgewebe in Betracht kommen, das in Gestalt eines Lymphangiosarkoms in die Tiefe der Uteruswand gedrungen wäre. Diese Annahme verbietet sich sofort durch den Nachweis größerer Blutgefäße mit stark entwickelter Wand inmitten der Neubildung, durch den allmählichen Übergang ins umgebende Bindegewebe und die Prozesse hyaliner Entartung, die in so hohem Maße in einer rasch wachsenden bösartigen Bindesubstanzgeschwulst nicht verständlich wären. Daß die Geschwulst intramuskulär gelegen ist und also eine abgeschnürte Schleimhautpartie darstellt, allerdings auffallenderweise ohne jede epithelialen Bestandteile, soweit die Serienschnitte darüber Auskunft gaben, wird uns nicht so außerordentlich vorkommen, seit im Anschluß an die bekannten Recklinghausenschen Untersuchungen über die Adenomyome des Uterus, in dessen verschiedensten Bezirken auch in der Uteruswand isolierte Schleimhautkeime unter normalen Verhältnissen gefunden worden sind. Möglich ist es ja, daß bei weiterer Ausdehnung der Untersuchung durch Schnittreihen ein Zusammenhang der Uteruswand mit der Geschwulst an irgend einer Stelle gefunden worden wäre, aber es wäre dies von geringer prinzipieller Bedeutung gegenüber dem grob-anatomischen und, soweit die mikroskopische Untersuchung reichte, unzweideutigen histologischen Verhalten.

Weiterhin ist die lymphatische Natur der mit meist strukturlosem geronnenem Inhalt versehenen Kanäle und Cysten zu erhärten. Bei den einfachen, spaltförmigen, mit Endothel ausgekleideten Lichtungen, sowie bei den so schön ausgebildeten perivaskulären Gefäßen ist eine andere Deutung nicht wohl möglich. Und diese überwiegen nun an Zahl die weniger charakteristischen Bildungen, besonders die größeren Cysten ohne differente Wandbestandteile bedeutend, sodaß es nicht zu willkürlich ist, der Majorität der Hohlräume mit deutlicher Genese die Minorität ohne eine solche anzugliedern. Die Annahme einer anderen Art der Cystenbildung, etwa durch Erweichung, entbehrte jedes tatsächlichen Grundes. Nicht zu unterscheiden ist aber an verschiedenen Stellen von siebartiger Beschaffenheit des Grundgewebes die Frage, ob hier ein dichtes Lymphkapillarnetz in ektatischem Zustand vorliegt, oder aber nur eine ödematöse Auflockerung des Grundgewebes. Für letzteres freilich, wofür auch die starke Druckerhöhung im Innern des Tumors verwertet werden könnte, ist das Maschenwerk fast zu regelmäßig.

Das mag dahingestellt bleiben; soviel können wir als feststehend ansehen: Es handelt sich hier um einen in die Muskulatur verlagerten Schleimhautkeim des Uterus ohne epitheliale Bestandteile, in dem eine überaus reiche Zahl von ektatischen Lymphgefäßen vorgefunden wird. Es ist nun nicht ohne weiteres klar, ob man bei der Konstatierung dieser Verhältnisse stehen bleiben muß, oder ob man sich ein genaueres Bild von dessen Entstehungsweise machen darf. Gehen wir von den pathologischen Prozessen aus, die den Uterus als Ganzes getroffen haben, so werden wir eine Erweiterung seiner Lymphbahnen — also eine gewöhnliche Lymphangiektasie — als einzige wesentliche Veränderung annehmen müssen. Wie schon erwähnt, konnte von Seiten des Arztes hierfür keine Erklärung angegeben werden, so daß man nur auf Vermutungen angewiesen ist. Es mag uns genügen, daß anatomisch das Bild der Lymphangiektasie unverkennbar ist und daß gerade an den weiblichen Genitalien Lymphangiektasien in Verbindung mit hyperplastischen Vorgängen nicht so ganz selten gesehen werden. Nur ist noch daran zu erinnern, daß in den Tropen, woher die Patientin stammt, solche, der Elephantiasis der Haut entsprechende Prozesse, auch ohne die

Ätiologie der Filaria sanguinis, offenbar nicht so selten sind. Es ist auffallend, wie oft in der französischen Literatur über ähnliche Zustände gerade bei der Bevölkerung der Kolonien berichtet wird (vergl. bei Gjorgjevic Fälle von Demarquay, Desjardins, Amussat, Nélaton, Trélat). Es wäre nun vielleicht das naheliegendste, die Geschwulstbildung als Lymphangiektasie aufzufassen, die über das ganze Organ verbreitet, unter den eigentümlichen Druck- und Circulationsverhältnissen einer intramuskulär gelegenen Schleimhautinsel besondere Formen gewonnen hat. Als Erklärung für das abweichende Verhalten gegenüber dem, das die Uterusmukosa zeigt, könnte man auf die mangelnde Möglichkeit des Abflusses der Lymphe nach außen hinweisen.

Trotzdem wird man sich zu der Annahme eines Lymphangioms bequemen müssen. Zwar wird die Erfüllung aller der Forderungen der strengen Birch-Hirschfeldschen Definition nicht vollständig erbracht werden können, wonach zur Annahme einer solchen Neubildung nur Nachweis von an der betreffenden Stelle nicht präformierten Lymphgefäßen berechtigt, einer Neubildung, die im fötalen oder postfötalen Leben zustande gekommen sein kann. Es ist klar, daß in unserem Falle es fast ein Ding der Unmöglichkeit ist, Neubildung von Lymphgefäßen in dem aufgelockerten Gewebe von platten Spindelzellen zu erkennen. Überhaupt dürfte nur in einem kleinen Teil der Lymphangiome und zwar gerade bei denen, die auch schon im übrigen einen hervorstechenden Geschwulstcharakter tragen, Lymphgefäßneubildung in wirklich überzeugender Weise nachgewiesen werden können.

Auch ein anderes Moment könnte eher gegen die Annahme eines Lymphangioms ins Feld geführt werden: Die Geschwulst ist wahrscheinlich nicht angeboren, denn die Patientin hatte sich 6 Jahre früher einer Operation unterzogen, der eine genaue bimanuelle Untersuchung des Uterus vorausging und nachfolgte. Damals lag, nach dem Untersuchungsbefund von Herrn Prof. Tavel, ein irgend erheblicherer Uterustumor nicht vor. Es ist Erfahrungssatz, daß bei den kongenitalen Lymphgefäßgeschwülsten sich am häufigsten die Charakteristika der echten Lymphangiome finden; in seiner Lehre von den Geschwülsten spricht sich Borst —

ich will nur eine neuere Darstellung dieses Gegenstandes erwähnen — in diesem Sinne aus. Aber die Wendung dieses Satzes in dem Sinne, daß für die Diagnose eines echten Lymphangioms der Nachweis des Angeborenseins erbracht werden müsse, ist durchaus nicht zulässig.

Gegenüber solchen Gegengründen haben wir eine Reihe von Überlegungen zur Hand, die uns veranlassen, an der Auffassung des Lymphangioms festzuhalten.

Vergleicht man die Schleimhaut des Cavum uteri im einzelnen mit der des losgelösten Keimes, so wird man kaum versucht sein, bei beiden einen gleichartigen pathologischen Prozeß vorauszusetzen. Bei der Schleimhautauskleidung des Cavum ein von dem gewohnten kaum abweichendes Bild, nur geringe Andeutung von Erweiterung von Lymphgefäßen, dort aber mächtige Produktion von lymphoidem Gewebe, mit großem Reichtum verschiedenartiger Lymphgefäße. Diese Proliferation des Grundgewebes, Hand in Hand mit Vermehrung der Lymphgefäße, bildet nach unseren heutigen Anschauungen, die sich hierin auf die Arbeiten von Langhans, Esmarch und Keulenkampff, Nasse gründen, einen wichtigen Faktor bei der Lymphangiombildung. Einfaches Längen- und Flächenwachstum der Lymphgefäßwand kann zu einem Lymphgefäßvarix führen, zum Lymphangiom ist nötig die Beteiligung des benachbarten Bindegewebes an der Wucherung. Und eine solche ist in vorliegendem Falle eklatant.

Weiterhin ist die Masse der Lymphkanäle zu groß, als daß sie ohne erhebliche Schwierigkeit auf präformierte Bildungen zurückgeführt werden könnten. Es geht dies an bei perivaskulären Lymphscheiden, die ja an die Blutbahnen gebunden sind, bei denen eine auffallendere Vermehrung nicht zur Erscheinung kommt. Bei den selbständigen Lymphgefäßen und besonders bei den feineren Lymphkapillaren kann man sich aber, — gerade wieder beim Vergleich mit den Verhältnissen der Mukosa des Cavum uteri —, dem Eindruck nicht verschließen, daß hier nicht nur eine Änderung in Gestalt und Größe, sondern auch eine Vermehrung der einzelnen Elemente Platz gegriffen hat. Doch wie schon erwähnt, strikt beweisen läßt sich das nicht.

Eine besondere Stütze meiner Auffassung möchte ich darin finden, daß das Lymphangiom gerade in einem abgesprengten

Schleimhautkeim des Uterus sich entwickelte. In einer solchen Gewebspartie können wir, besonders was Wachstumsenergie anlangt, eine Insel embryonalen Gewebes im ausgebildeten Organ erblicken. Und gerade solche Gewebspartien müssen wir doch wohl als besonders geeignet zu echter Tumorbildung aller ihrer Bestandteile betrachten. Ist auch nicht die Geschwulst als ganzes eine kongenitale zu nennen, so ist doch der Bindegewebskeim, in dem sie sich erst in späterer Zeit entwickeln, in der intrauterinen Lebensperiode selbständig geworden; die Wucherung des Bindegewebes und der Lymphgefäße haben die Neubildung zu stande gebracht, die uns als abgeschlossenes Gewebe vorliegt.

Die verschiedenen Formen der in dem Tumor beobachteten Lymphgefäße gehören alle der Kategorie der Lymphkapillaren an, entsprechen also dem, was in der normalen Uterusschleimhaut beobachtet wird. Es ist ja auch sonst bei den Angiomen die Regel, daß nur die in der betreffenden Körperregion vorkommende Gefäßart sich an der Neubildung beteiligt; komplizierter gebaute Bildungen, als dort von vornherein vorhanden sind, werden nicht vorgefunden. Die Angaben über die Lymphgefäße der Uterusmukosa in den Lehr- und Handbüchern der normalen Anatomie sind spärlich. Sie basieren in der Hauptsache auf der sehr eingehenden Arbeit von Leopold über die „Lymphgefäße des normalen, nicht schwangeren Uterus“. Hier werden die Anfänge der Lymphbahn in Räume verlegt, die von den mit Endothel ausgekleideten Zwischenräumen zwischen den Zellen des Bindegewebsgerüst gebildet werden. Daran schließen sich scheidenförmige Endothelschläuche, die Blutgefäße und Drüsen umhüllen und dann in Gestalt von selbständigen Lymphgefäßen in die Muskularis übertreten. Von der Exsistenz dieser endothelialen intercellulären Lymphräume konnte ich mich nicht überzeugen; gerade an Stellen mit stark aufgelockertem Stroma, wo solche leichter zu erkennen sein sollten, ließen sich keine endothelbekleideten Spalträume nachweisen. Wo sicheres Endothel sich zeigte, waren keine Lymphspalten, sondern deutliche Lymphgefäße vorhanden. Eine neuere Arbeit über die Lymphgefäße der weiblichen Sexualorgane (Poirier 1890) weicht in diesem Punkte von den Angaben Leopolds ab. Überhaupt wird ja die von Recklinghausen angenommene Kommunikation der „Saftspalten“

mit den Lymphgefäßen vielfach in Zweifel gezogen; erst neuerdings bestreitet Mac Callum auf Grund von Untersuchungen im Marchandschen Institut diesen Zusammenhang gänzlich. Bei dieser Unsicherheit der normalen anatomischen Verhältnisse ist bei pathologischen Prozessen überhaupt kein Urteil möglich.

Das Auftreten von follikelartigen Bildungen in der Wand der angiomatösen Lymphgefäße, wie es mehrfach schon beschrieben wurde, konnte hier nicht nachgewiesen werden. Wie ich in einer früheren Arbeit (Beitrag zur Lehre vom Bau und Wachstum der Lymphangiome) darzulegen versucht habe, lassen sich, was durch Beobachtungen neueren Datums bestätigt wurde, derartige Bilder am häufigsten bei kongenitalen Lymphangiomen nachweisen, und als ein solches werden wir unseren Fall, wie schon erwähnt, nicht wohl betrachten können.

Wenn wir uns so nach Abwägung der Gründe und Gegengründe für die Annahme eines cavernösen Lymphangioms entscheiden möchten, so müssen wir noch kurz auf die Rolle eingehen, welche die zweifellos vorhandene Circulationsstörung im Gebiet der Lymphbahnen dabei spielt. Daß die Lymphstauung schlankweg als Ursache, im vollen Sinne des Wortes, der Lymphangiombildung angesehen werden könnte, wie es Wegner noch für möglich hielt, ist natürlich ausgeschlossen. Die Auffassung, daß die Lymphstauung in der zuvor keine Wachstumstendenzen zeigenden Schleimhautinsel eine geschwulstartige Wucherung des Stromas und der Lymphgefäße ausgelöst habe, hat manches für sich. Es ist dies der einzige Fingerzeig zur Erklärung der plötzlich einsetzenden Geschwulstbildung, sodaß wir ihm einige Beachtung schenken müssen. Man sieht, auch hier läßt sich die Lymphstauung als Faktor in dem Entwicklungsgang eines Lymphangioms nicht so leicht ausschalten, wie es aus theoretischen Gründen wünschenswert erscheinen möchte. Wenn man auch einen unanfechtbaren Beweis von Lymphgefäßneubildung nicht erbringen kann, so sind wir trotzdem wohl berechtigt, in der aus dem normalen Gewebszusammenhang losgelösten Neubildung aus lymphgefäßführendem Bindegewebe, wobei beide Bestandteile, Bindegewebe und Lymphgefäße in Proliferation begriffen sind, ein Lymphangiom zu erblicken. Freilich trägt dieses als Folge einer Circulationsstörung Erscheinungen der Ektasie an sich.

Zum Schluß wäre noch darauf hinzuweisen, daß der Sitz dieser Lymphangiombildung ein ganz ungewöhnlicher zu sein scheint. Die umfangreiche Literatur über Lymphangiome führt nichts ähnliches auf, ebensowenig die zusammenfassenden Arbeiten über die pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane. Auch die gynäkologische Kasuistik, soweit das Centralblatt für Gynäkologie darüber Auskunft gab, enthielt keine entsprechende Beobachtung.

In gewisser Beziehung können wir in einem von Kruse veröffentlichten Fall eine Analogie sehen, insofern dort eine von den Lymphgefäßen der Darmschleimhaut ausgehende isolierte Tumorbildung beschrieben wird, also in einem Gewebe, das mit dem Stroma der Uterusmukosa weitgehende Ähnlichkeit hat. Der Verfasser nennt die multiple Geschwulstbildung Chylangioma cavernosum, doch scheint mir nach Beschreibung und Abbildung Lymphgefäßneubildung nicht gerade wahrscheinlich zu sein.

II. Lymphangiom der rechten Nebenniere.

Bei dem zweiten unserer Fälle handelt es sich um einen zufälligen Sektionsbefund bei einer 44jährigen Frau, die wegen fortgeschrittenen Portiokarzinoms operiert worden war, und zwar war die Totalexstirpation des Uterus samt Adnexen mit Beckenausräumung (Mackenrodtsche Operation) zur Anwendung gekommen. Die vorausgegangene Probeauskratzung des Uterus war im pathologischen Institut untersucht und die gewöhnliche Form des Portiokarzinoms (Plattenepithelkrebs) nachgewiesen worden. 6 Stunden nach der Operation starb die Frau, klinisch und anatomisch konnte als Todesursache nur hochgradige Anämie verantwortlich gemacht werden, die schon vor der Operation durch Metrorrhagien einen bedeutenden Grad erreicht hatte, sodaß die Patientin die eingreifende Operation mit protrahierter Narkose nicht mehr ertragen konnte.

Die 13 Stunden post mortem von mir vorgenommene Sektion ergab neben der hochgradigen Anämie keine für den Eintritt des Todes bedeutsame Organveränderungen.

Die rechte Nebenniere bildet einen etwa auf das dreifache ihres normalen Volums vergrößerten cystischen Tumor, der im ganzen noch die pyramidenförmige Gestalt des Organs in den vergrößerten Proportionen deutlich gewahrt hatte. Sein größter transversaler Durchmesser beträgt 6 cm, seine

Höhe fast 5 cm und seine Dicke 2 cm. Der Inhalt der Cysten ist bei Druck nicht verschieblich, eine von ihnen entleert angeschnitten klare, gelbe, seröse Flüssigkeit.

Die große Wundhöhle im kleinen Becken war durchweg von guter Beschaffenheit und ohne stärkere Blutergüsse. Die sehr genau untersuchten retroperitonaealen Lymphdrüsen ergaben keine karzinomatösen Veränderungen. Nur eine hinter der rechten Art. hypogastrica sitzende geschwollene Drüse, die einzelne weißliche Herde auf dem Durchschnitt erkennen ließ, ergab einen eigentümlichen mikroskopischen Befund, den ich kurz erwähnen muß. In Stufenschnitten zeigten sich im Drüsengewebe in den Marksträngen, aber auch in der Rinde in der Nähe der Kapsel, isoliert liegende drüsige Lumina von rundem Querschnitt, kugeligen Hohlräumen entsprechend, deren größter 2 mm Durchmesser hatte. Alle waren mit einem schönen, hohen Flimmerepithel ausgekleidet. Mit Rücksicht auf die schon vorher gestellte anatomische Diagnose Portiokrebs war der exstirpierte Uterus nicht weiter histologisch untersucht worden. Daher konnte die Möglichkeit eines Cylinderzellkrebs des Corpus nicht absolut ausgeschlossen werden, der solche Metastasen mit Flimmerepithel allenfalls hätte hervorrufen können. Die eigenartigen epithelialen Einschlüsse konnten somit nicht ganz eindeutig erklärt werden. Ihre Anordnung im Lymphdrüsengewebe aber stimmte keineswegs zu den bekannten Bildern von Metastasen maligner epithelialer Neubildungen, daher ist die Möglichkeit einer solchen Metastase äußerst gering.

Der Tumor der rechten Nebenniere wurde gehärtet, eingebettet, in Stufenschnitte zerlegt und die Schnitte gefärbt, alles nach den beim 1. Fall angeführten Methoden.

Mikroskopische Beschreibung. In dem basalen Teil des Tumors ist das Nebennierengewebe in zwei, in transversaler Richtung nebeneinanderliegende Lappen, die durch Fettgewebe voneinander getrennt sind, abgeteilt. Der eine, im Horizontalschnitt 16 mm lange, 8 mm dicke Lappen zeigt bis in die feinsten histologischen Details keine Abweichungen von der normalen Struktur; die drei Schichten der Rinde sind sehr deutlich entwickelt, die Marksubstanz hat eine große Menge von sympathischen Ganglienzellen aufzuweisen, sowie weite Venen mit einem Lumen bis zu 1 mm Durchmesser, deren Wand außer der Intima Bindegewebsbündel und deutliche glatte Muskelfasern, aber in sehr ungleichmäßiger Verteilung über den Querschnitt besitzt und die zum Teil mit Blut gefüllt sind. Lymphgefäße sind hier zwischen den Zellreihen überhaupt nicht zu erkennen, sicher fehlen solche größeren Kalibers. Zwischen den Zellgruppen des Markes fällt ein zierliches Netz von elastischen Fasern auf, in dessen Knotenpunkten Gefäße gelegen sind. Das scharfe Hervortreten aller Einzelheiten in der Struktur von Kern und Protoplasma, das Fehlen von Schrumpfungserscheinungen spricht für eine gelungene Fixierung.

Ganz anders der mediale, stark vergrößerte Lappen. Seine Schnittfläche mißt 36×19 mm und ist fast vollständig ausgefüllt von 6—7 cystischen

Hohlräumen von meist kugliger Gestalt, deren größter einen Durchmesser von 18 mm hat. Ihr Inhalt ist eine gleichmäßig strukturlose Masse, mit einigen Lymphocyten durchsetzt. Zwischen die größeren Cysten sind eingelagert Gewebspartien mit kleinen (0,05 mm und darüber) Lumina von unregelmäßiger Gestalt und ähnlichem Inhalt. Die Wände der Hohlräume haben als gemeinsame innere Auskleidung ein schön erhaltenes Endothel, die kleineren darunter nur Bindegewebe. Die Dicke der Wand der größeren ist großen Schwankungen von 0,1—2,5 mm unterworfen. Zum Teil findet man nämlich noch einen breiten Streifen Nebennierenrinde mit allen drei Schichten erhalten, bald ist dieser auf einige schmale Zellzüge reduziert, bald sind in die bindegewebige Wand nur noch einzelne Zellgruppen von diese Herkunft eingelagert, bis an einzelnen Stellen auch jene verschwinden und nur noch ein schmaler Streifen fibrillären Bindegewebes zurückbleibt. Die Epithelien der Nebennierenrinde zeigen an solchen Partien Degenerationserscheinungen, die Kerne sind klein, dunkel, pyknotisch, das feinkörnig gewordene Protoplasma stark reduziert. Die Verdickungen der Cystenwände kommen meist auf Rechnung von hyaliner Bindegewebsdegeneration: Zwischen den Bindegewebszellen treten breite, homogene, glänzende Balken auf mit dem charakteristischen Verhalten gegenüber von Farbstoffen, nicht selten beobachtet man krümlichen Zerfall dieser Balken und gerade an solchen Stellen kalkige Ablagerungen zum Teil in sehr ausgedehntem Maße, sowie braunes, amorphes, intracelluläres Pigment.

Elastische Fasern besitzen nur die Wandungen der größeren Cysten, und auch die nur solche in Gestalt kleiner, wie zerfallener Faserstücke ohne irgend eine regelmäßige Anordnung. Von den Cystenwänden vorspringende Leisten aus Bindegewebe mit endothelialem Überzug sind Reste früherer, atrophisch gewordener Scheidewände. An einzelnen Stellen beherbergen die Cystenwände Anhäufungen von Lymphocyten, doch ohne follikelähnliche Anordnung, ohne epithelioide Zellen im Centrum. Proliferative Prozesse in den Wandungen der Lymphgefäße sind in diesen basalen Regionen der Nebenniere nirgends zu sehen. Höchst selten finden sich auch in der Rindensubstanz cystöse Lymphgefäße; im allgemeinen sind die Veränderungen im Mark lokalisiert, denen in der Rinde rein passive Druckerscheinungen entsprechen.

Mit kleinen Variationen, die im einzelnen zu beschreiben zu wei führen würde, wiederholt sich in den Stufenschnitten dasselbe Bild bis zu den der Spitze benachbarten Regionen. Hier ändern sich die Verhältnisse insofern, als die ektatischen Lymphräume weniger ausschließlich das Mark erfüllen, sondern auch an mehreren Stellen die Rinde durchbrechen und bis unter die Kapsel, deren Lymphgefäßplexus erweitert sind, vordringen. Unsere Aufmerksamkeit fesseln aber besonders einzelne an der inneren Grenze der Nebennierenrinde gelegene, ziemlich umfangreiche, großzellige Herde (Taf. XV, Fig. 2). Das Bindegewebe in der Begrenzung der Lymphräume, sonst derb, mit vorwiegender Intercellularsubstanz, bekommt hier den Charakter des Granulationsgewebes. Man sieht Züge von breitspind-

ligen Zellen mit ovalem, blasigem, mäßig chromatinreichem Kern — Fibroblasten — sich zwischen die Epithelien der Zona reticularis vorschieben; nicht selten liegen solche Epithelien isoliert zwischen den gewucherten Bindegewebselementen. Das Granulationsgewebe ist aber nicht kompakt, sondern überall von feinen zackigen Hohlräumen durchsetzt, an deren Rändern die Fibroblasten in dichteren Reihen angelagert sind. Diese etwas größeren Hohlräume, bei denen neben der scharfkonturierten Wand oft eine besondere Lage platter Zellen als innere Auskleidung zu erkennen ist, weisen meist auch schon geronnenen lymphatischen Inhalt in Gestalt charakteristischer Fäden, Bänder und Netze auf. Dazwischen verlaufen deutlich als solche erkennbare Blutkapillaren und Übergangsgefäße. Wir haben somit keine gewöhnliche Bindegewebswucherung, sondern ein Granulationsgewebe mit Produktion massenhafter Lymphkapillaren, die mit ersterem zwischen die Epithelien der Nebennierenrinde vordringen, wohin sie sich leicht weiter verfolgen lassen. Überall, wo man ähnliche Vorgänge findet, sind größere und kleinere Lymphocytengruppen im Gewebe verteilt.

Die lymphatische Natur der oben beschriebenen Cystenräume bedarf wohl keiner weiteren Begründung. Bestimmte Beziehungen zu den physiologischen Lymphgefäßplexus, wie sie von Stilling (allerdings bei Tieren!) beschrieben sind, waren nicht aufzufinden. Es ist nicht unabsichtlich, daß in der Beschreibung Bilder aus den basalen Teilen der Nebennieren solchen gegenübergestellt wurden, wie sie in Schnitten durch die Nebennierenspitze auftraten. Der Gegensatz erhellt aus der Schilderung: Hier große ektatische Lymphräume mit dünnen fibrösen Wandungen, Schwund von Scheidewänden, regressive Veränderungen in ihnen, nirgends produktive Prozesse; dort an der Grenze der cystösen Bildungen gegen die Nebennierensubstanz junges wucherndes Bindegewebe mit Lymphocyteninfiltration und dem Auftreten spaltförmiger, zarter Lymphkapillaren. Daraus geht nun deutlich hervor, daß die ganze Neubildung als ein echtes Lymphangiom zu betrachten ist. Zwar ist die Entstehung junger Lymphgefäße auf wenig Stellen beschränkt, aber das epitheliale Gewebe, in dessen Mitte diese Wucherungsprozesse stattfinden, gestattet um so besimmter die Aussage, daß die Proliferation speziell das lymphgefäßführende Bindegewebe betrifft. Bei den im bindegewebigen Stratum sich entwickelnden oder wachsenden Lymphangiomen sind ähnliche Verhältnisse nicht so einfach zu verfolgen und zu deuten.

In diesem Falle gelang es also in einem cystösen Lymph-

gefäßtumor, der von vornherein nichts weniger als angiomatösen Charakter trug, kleine Bezirke mit Lymphgefäßneubildung aufzufinden, wodurch die Genese der ganzen Neubildung auf sicheren Boden gestellt wurde. Ohne diesen Befund hätte man sich entweder in Anbetracht des deutlich hervortretenden Stauungseffektes in den mikroskopischen Bildern für eine circumscripte Lymphangiektasie ohne erkennbare mechanische Ursache erklären oder auf jede genetische Deutung verzichten müssen.

Die Zahl der Beobachtungen oder wenigstens der Beschreibungen von Lymphcysten in den Nebennieren ist nicht gerade groß. Abgesehen von den Blut- und Erweichungscysten der Nebenniere bei Struma suprarenalis (Virchow, Christie, Barlow) sowie denen epithelialen Ursprungs (Ricker) finde ich zuerst bei Klebs ein Lymphangioma cavernosum derselben erwähnt, das aber wahrscheinlich anders zu deuten sein dürfte, da es als eine von vielen anderen Metastasen beschrieben wird, die von einem Tumor der Submaxillargegend ihren Ausgang genommen haben. Die Vermutung eines endotheliomähnlichen Tumor liegt nahe; sie wird durch die eingehende Beschreibung wahrscheinlicher gemacht. Als Lymphangioma cysticum der rechten Nebenniere beschreibt Bossard multiple Cystenbildung vom Mark der Nebenniere ausgehend. Mit Rücksicht auf das Verhalten der Nebennierensubstanz vermutet er embryonale Anlage der Neubildung, die er als Lymphangiom bezeichnet, ohne jedoch Neubildung von lymphgefäßführendem Gewebe gefunden zu haben (der mikroskopischen Beschreibung liegen nur 3 Schnitte zu Grunde). Die Erwähnung dieses wichtigen Punktes fehlt auch bei Oberndorfer, der daher seine, das Mark der Nebenniere ersetzenden und verdrängenden Lymphcysten als Lymphangiektasie betrachtet wissen will. In den beiden letzteren Befunden ist der lymphatische Charakter der Cysten sicher; ein strenger Beweis der angiomatösen Natur ist aber nicht erbracht, was freilich die Möglichkeit einer solchen keineswegs beeinträchtigt.

Im Anschluß an die hier beschriebenen Lymphangiome glaube ich auf einige, für das Verständnis der progressiven Veränderungen im Lymphgefäßsystem wichtige Momente hinweisen zu dürfen. Ich kann das aber nur unter Zuhilfenahme der in

den letzten 1½ Jahren im Berner pathologischen Institute gemachten Beobachtungen, die auf von mir untersuchte Lymphangiome gegründet sind.

Ich erwähne ganz kurz die Haupteigentümlichkeiten dieser Fälle:

1. Makroglossa, 11 jähriges Mädchen. (15 Juli 1901.) Kongenitaler Tumor der linken vorderen Zungenhälfte. Wucherung des lymphgefäßführenden Bindegewebes; Produktion von echten Lymphfollikeln mit Keimcentren subendothelial in der Lymphgefäßwand.

2. Lymphangiom des Nackens. 17 jähriges Mädchen (1. Okt. 1901). Wahrscheinlich kongenital. Im subkutanen Fettgewebe über dem obersten Teil der Halswirbelsäule. Mikroskopisch Panniculus ersetzt durch lymphgefäßführendes Bindegewebe, dazwischen spärliche Fettläppchen. Lymphgefäßneubildung daher als sicher anzunehmen (vergl. Langhans, Dieses Archiv, 75).

3. Lymphangioma cysticum colli congenitum. 2jähriger Knabe (27. Mai 1902). In der letzten Zeit stärkeres Wachstum des in kollabiertem Zustand taubeneigroßen Tumors. Mikroskopisch in lockerem Bindegewebe wohlcharakterisierte Lymphgefäße, Follikelbildung im Zwischengewebe. Keine Bilder, die mit Sicherheit auf Neubildung von Lymphgefäßen schließen lassen.

4. Lymphangiom der Wangen- und Schläfengegend, subkutan sitzend. 3 jähriges Mädchen (16. September 1902). Angeblich in den 3 letzten Monaten entstanden. Mikroskopisch zahlreiche ektatische Lymphgefäße ohne Andeutung von Proliferation von solchen. Lymphfollikelbildungen fehlen.

Nehme ich noch dazu die beiden Fälle, die meiner schon oben erwähnten Arbeit (Dieses Archiv Bd. 170, Beitrag zur Lehre vom Bau und Wachstum der Lymphangiome) zu Grunde liegen: Kavernöses Lymphangiom des retroperitonaealen Gewebes, mit Cystenbildung und cystisches Lymphangiom im Omentum minus, so überblicken wir 8 Fälle, von denen 4 in Stufen- und Serienschnitten untersucht worden waren.

Bei vier Beobachtungen ist das kongenitale Vorhandensein der Geschwulstbildung gesichert, zwei kommen hinsichtlich dieser Frage in Fortfall, da sie wegen ihrer Lage intra vitam garnicht zur Erscheinung kommen konnten, doch ist bei diesen beiden, sowie bei den zwei übrigen die kongenitale Anlage wahrscheinlicher, als die spätere Entwicklung. Man findet also auch hier

den schon oft betonten Satz bestätigt, daß die echten Lymphangiome in der Mehrzahl schon von Geburt an vorhanden sind, wenn sie vielleicht auch erst später durch stärkere Volumenzunahme bemerkt wurden.

Weiterhin war es auffallend, wie oft es gelang, wirkliche Lymphgefäßneubildung nachzuweisen, während man in der umfangreichen Kasuistik recht selten diesen Nachweis erbracht findet. Es mußten bei jenen folgerichtig die indifferenten Beziehungen, Lymphcysten, Lymphangiektasien gewählt werden. Eine, meines Erachtens, befriedigende Klarlegung erfahren diese Verhältnisse, wenn man einen Entwicklungsgang für das Lymphangiom annimmt, wie ich ihn an der Hand der bei der Untersuchung des Lymphangioms im Retroperitonaealgewebe gewonnenen Ergebnisse herzuleiten suchte, den, wie mir scheint, auch Borst (a. a. O.) als wahrscheinlich annimmt. Ein Lymphangiom hat an und für sich mit Stauungsvorgängen nichts zu tun und kann auch in seinen frühen Anfängen ganz frei davon sein. Allein sekundär treten Retentionserscheinungen hinzu, die auf den verschiedensten Ursachen beruhen können; diese verwischen dann allmählich das ursprüngliche Bild. Auf diesem Wege bekommen wir Verhältnisse, wie sie mir in dem Lymphangiom der Nebenniere deutlich zum Ausdruck zu kommen scheinen: In der Hauptsache Lymphcysten und ektatische Lymphgefäße, in denen niemand die Qualitäten eines Lymphangioms vermuten würde. Aber in der Peripherie sind doch noch Partien, die mit voller Sicherheit die angiomatöse Natur der Neubildung bestimmen. Vielleicht ist die Annahme nicht zu gezwungen, daß man bei einem großen Teil der sogenannten Lymphcysten und Lymphangiektasien bei genügender Ausdehnung der Untersuchung zu einem ähnlichen Resultat kommen könnte.

Sicher gibt es aber auch Gebilde, die nicht den geringsten Rest angiomatösen Gewebes erkennen lassen. Hier müssen nun freilich an Stelle der Schlüsse Vermutungen treten und ich gehe den Schritt weiter, und möchte es auf Grund der vorstehenden Beobachtungen für wahrscheinlich halten, daß eine beträchtliche Anzahl solcher endothelialer cystöser Bildungen, sofern sie scharf abgegrenzt im normalen Gewebe liegen, verödete Lymphangiome darstellen. Die Annahme solcher Verödung ist umso-

mehr berechtigt, als bei den Lymphangiomen stärkere proliferative Prozesse gewöhnlich fehlen und sie zum stationär Bleiben oder zu regressiven Veränderungen neigen. Man hat sie ja deshalb auch in die Reihe der Gewebsmißbildungen gestellt. Als die gewöhnlichste dieser regressiven Veränderungen mußten wir die cystöse Degeneration ansehen.

Man könnte sich den Entwicklungsgang vieler Lymphangiome demnach so vorstellen:

1. Isolierter Gefäßbindegewebskeim mit Proliferation neuer Lymphgefäße.

2. Auftreten von Retentionserscheinungen: Ektasien, Cystenbildung. Neubildung von Lymphgefäßen auf einzelne Regionen beschränkt.

3. Vollständige Verödung des Lymphangioms, Bildung größerer Cysten, Reduktion der Wandbestandteile, eventuell Zugrundegehen des Endothels.

Die Ursachen der bei den Lymphangiomen vorkommenden Ektasien sind nicht jeder Hinsicht klar. In Betracht kommen folgende Punkte:

1. Stauung durch Abknickung und durch teilweise Obliteration der Lichtung.

2. Erhöhte Nachgiebigkeit der mangelhaft ernährten oder gelockerten Wände.

3. Sekretionstätigkeit des Endothels.

Der letztere Grund für Lymphangiektasie ist stark angefochten worden, ich möchte ihn jedoch nicht ganz in den Hintergrund stellen, solange die Heidenhainsche Auffassung von der sekretorischen Tätigkeit der Lymphgefäßendothelien nicht widerlegt ist. Gerade darin könnte die Erklärung für das abweichende Verhalten der Lymphangiome von den Hämangiomen, mit denen sie sonst doch so viele Berührungspunkte haben, hinsichtlich der großen Neigung zur Cystenbildung gefunden werden. Von diesen sekundären sind die primären Lymphangiektasien zu sondern. Von solchen zu sprechen, scheint mir nur dann berechtigt, wenn eine sichere mechanische Ursache der Stauung nachgewiesen werden kann oder wenn die gleichmäßige Ektasie in einem großen Gefäßgebiet den Gedanken an einen isoliert angelegten

Geschwulstkeim ausschließt. Die große Seltenheit dieser Beobachtung wird durch die eigentümlichen Circulationsverhältnisse des Lymphgefäßsystems zu erklären sein.

Wiederum eine gesonderte Stellung nehmen ein die hier nicht näher berührten diffusen Lymphangiektasien auf Grund chronisch entzündlicher Vorgänge im Grundgewebe.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XV.

Fig. 1. Lymphangiom in einem isolierten Schleimhautkeim der Uterusmukosa. Bild aus einem der Septen zwischen den größeren Cysten. (Leitz Okular 1, Objektiv 4, Vergrößerung 78 fach.) L Größere Lymphräume. LC Erweiterte Lympkapillaren. P Perivaskuläre Lymphräume. G Blutgefäße, z. T. dilatiert. Bei A aufgelockertes mit zahlreichen Lymphgefäßen durchsetztes Stromagewebe.

Fig. 2. Lymphangiom der Nebenniere. Granulationsgewebe mit Proliferation von Lymphgefäßen. (Leitz Okular 1, Objektiv 7, Vergrößerung 370 fach.) C Größere Cyste mit lymphatischem Inhalt. F Granulationsgewebe mit Fibroblasten. L Neugebildete Lymphkapillaren im Granulationsgewebe. I Infiltrationsherd von Lymphocyten. E Epithelien der Nebennierenrinde.

Literatur.

Vergl. hierzu die in der erwähnten Arbeit des Verfassers, dieses Archiv, Bd. 170, gegebenen Literaturübersicht.

Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. 1902. — Verhandl. der med. physik. Gesellschaft in Würzburg. Bd. 34. Neue Folge.

Bossard: Inaug.-Diss. Zürich 1900.

Gebhard: Patholog. Anatomie der weibl. Sexualorgane. 1899.

Klebs: Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. 1, S. 472.

Kruse: Dieses Archiv, Bd. 125. 1891.

Leopold: Archiv für Gynäkologie. Bd. 6. (Lymphgefäße des normalen Uterus.)

Mac Callum: Die Beziehung der Lymphgefäße zum Bindegewebe. Archiv für Anatomie u. Physiologie. Anat. Abt. 1902.

Nagel: Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane.

Oberndorfer: Zieglers Beiträge, Bd. 29.

Orth: Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. 2.

Poirier: Progrès méd. 1890 (cit. nach Centralblatt f. Gynäkologie).

Stilling: Dieses Archiv, Bd. 109. 1887. (Zur Anat. d. Nebennieren.)

Virchow: Geschwülste. Bd. 3, S. 91, 92.

XIX.

Flimmerepithelcysten in der Nebennierenkapsel und in einer Beckenlymphdrüse.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. med. Konrad Sick,

Assistenten des Instituts.

Die hier vorliegende Beobachtung stammt von dem 2. Fall, welcher der vorstehenden Arbeit „Über Lymphangiome“ zu Grunde liegt. Da aber kein innerer Zusammenhang mit der dort beschriebenen Affektion besteht, möchte ich diese Bildungen gesondert beschreiben. Hinsichtlich der klinischen Daten und des Sektionsbefundes darf ich vielleicht auf die genannte Arbeit verweisen.

An der Grenze des unteren und mittleren Drittels der rechten Nebenniere fanden sich in den Schnitten ziemlich genau an der medialen Kante des Organs, in den äußeren Schichten der Kapsel in etwas Fettgewebe eingebettet, Lumina von drüsenähnlicher Beschaffenheit.

Um genaueren Aufschluß über Lage und Bau dieser epithelialen Einschlüsse der Nebennierenkapsel zu bekommen, wurden von der fraglichen Gewebspartie Schnittreihen angefertigt. Diese ergaben die Existenz zweier isolierter Gebilde von dieser Beschaffenheit, direkt über einander liegend, aber ohne Kommunikation. Die größten Durchmesser der Lumina in der Horizontalebene betrugen 1,08 : 0,5, bezw. 0,68 : 0,34 mm. Die vertikale Ausdehnung konnte nicht exakt gemessen werden, da beide Hohlräume durch die Stufenschnitte schon getroffen waren, jedoch kann als obere und untere Grenze dieser Dimension 1,5 und 1,0 mm angenommen werden. Die Lumina sind eingebettet in einem von der Nebennierenkapsel durch eine schmale Lage Fettzellen abgehobenen, mit deren äußeren Schichten kontinuierlich in Zusammenhang stehenden Bindegewebsstreifen, der, wie jene, feine elastische Fasern führt. Ausgekleidet sind dieselben von einem meist hohen cylindrischen Epithel, das in den kleineren seitlichen Aussackungen auch kubische Gestalt annehmen kann. Die Epithelien haben eine Höhe bis zu 13 μ, welche die Breitenausdehnung um das 2- bis 3fache übersteigt. Der Kern ist rund bis oval und nimmt häufig fast die ganze Breite der Zelle ein (Durchmesser 4—5 μ). Er färbt sich mit Hämalaun-Eosin blaßblau. Das Kerngerüst ist weitmaschig mit geringen Chromatineinlagerungen, das meist einfach vorhandene Kernkörperchen hat etwas

rotviolette Tinktion angenommen. Zwischen den breiteren, pallisadenförmigen Epithelien sind schmalere und kegelförmige Zellen (Ersatzzellen) eingelagert mit kleinerem, dunklem, mehr dreieckigem Kern, der dann basal gelegen ist, während die übrigen ungefähr die Mitte der Zelle einnehmen. Das Cytoplasma läßt eine feine Körnung erkennen, es ist intensiv eosinrot gefärbt. Das dem Lumen zugekehrte Ende der Zellen trägt einen fast durchweg deutlichen Besatz von langen (3—4 μ) Flimmerhaaren. Bei Färbung mit Eisenhämatoxylin (M. Heidenhain) an feinen Celloidinschnitten ist die gegen das Lumen gekehrte Zellmembran doppelt konturiert. Centralkörper waren nicht nachweisbar. Eine Basalmembran konnte auch mit den stärksten Vergrößerungen nicht nachgewiesen werden; die Epithelien sitzen scheinbar direkt den Bindegewebsfibrillen auf. Mitosen waren nirgends zu sehen. Frei im Lumen, das keinen anderweitigen Inhalt zeigte, lagen reichlich desquamierte Epithelien. Der größere der Hohlräume bildet, abgesehen von kleinen seitlichen Recessus, eine einfache Cyste, der kleinere dagegen ist durch mehr oder weniger vollständige bindegewebige Septen in mehrere Fächer abgeteilt, ohne daß aber dadurch die Einheitlichkeit des ganzen Gebildes aufgehoben würde. Während die kleinere der Flimmerepithelcysten ganz deutlich in die Kapsel der Nebenniere eingebettet ist, entfernt sich die größere etwas mehr von ihr, einem Gefäß und Nerven führenden Bindegewebsstrang folgend.

Die Beschreibung der Lokalisation und des Baues dieser Flimmerepithelcysten hat wohl eine Erörterung, ob es sich hier um etwas anderes als um abgesprengte Teile oder zurückgebildete Reste embryonaler Organe handeln kann, überflüssig gemacht. Aber die Frage, auf welches Organ des Embryo diese epithelialen Einschlüsse hinweisen, wird kaum ganz zu enträtseln sein. Zwei große Organsysteme kommen als Mutterboden derselben in Betracht: der Darmkanal mit den drüsigen Bildungen, die sich von ihm abgezweigt haben, und die Urogenitalanlage, speziell die Urniere.

Faßt man das im ausgebildeten Organismus nächstliegende drüsige Organ, die Leber, ins Auge, so wissen wir, daß bei der Loslösung der Leber von der vorderen Bauchwand Lebergewebe sich zurückbildet, wobei drüsige Kanäle in der Kapsel subperitonaeal erhalten bleiben können. Oder aber man kann die Gebilde direkt von den Ausstülpungen des Darmrohrs, aus denen die Leber hervorgeht, als Abschnürungen herleiten. Solche Abschnürungen mußten in dem ventralen Aufhängeband der Leber an der Somatopleura, in dem späteren Ligam. suspensorium und in seiner Nähe zu suchen sein. Berücksichtigt man nun, daß

die mediale Kante der rechten Nebenniere an die Vena cava inferior angrenzt, die aber erst spät sich zu ihrer vollen Bedeutung entwickelt, so muß man den Ort dieser Flimmerepithelcysten als einen dem Ligam. suspensor. ursprünglich sehr nahe liegenden ansehen; zwischen das Band und die mediale Kante der Nebenniere schiebt sich dann nur noch in wechselnder Breite der Lobus Spigelii. Die Inklusion in die Nebennierenkapsel wäre dann ein rein zufälliges Moment. Eine Konsequenz dieses Erklärungsversuches ist es, die fraglichen Gebilde in eine Linie zu stellen mit den am eingehendsten von Zahn beschriebenen Flimmerepithelcysten der Leber, die in der Nähe des Ligam. suspensorium in diesem Organ gefunden werden. Abweichend ist freilich, daß diese Cysten sonst stets einkammrig waren.

Während über die Entwicklung des Nebennierenmarkes ziemliche Übereinstimmung besteht, es von den Ganglienanlagen des Grenzstranges abzuleiten, will ein Teil der Untersucher hinsichtlich der Rinde auf eine mesenchymale Anlage hinauskommen; eine Auffassung, die von Minot vertreten wird. Allein neuerdings mehren sich die Stimmen, die für eine epitheliale Abkunft jenes Gewebes sprechen, und zwar soll dann die Urniere an ihrem kranialen Ende die epithelialen Sprossen für die Nebennierenrinde liefern. So könnte man also die beschriebenen Gebilde möglicherweise den Resten des zurückgebildeten Wolffschen Körpers, die sich ja konstant an bestimmten Regionen des Körpers erhalten, als inkonstantes Rudiment anreihen. Aber hier muß man einwenden, daß die epithelialen Einschlüsse nach Bau und Anordnung keine Verwandtschaft mit den Formationen der Urniere erkennen lassen.

Wenn wir also in der genetischen Erklärung dieser Flimmerepithelcysten zu keinem befriedigenden Resultat kommen, so muß ich doch noch auf die höchst interessante Tatsache verweisen, die schon oben in dem Abriß des Sektionsbefundes (S. 460) Erwähnung gefunden hat, daß sich nämlich in einer Lymphdrüse des kleinen Beckens ebenfalls Flimmerepithelcysten fanden, die mit allergrößter Wahrscheinlichkeit gleicherweise als Abschnürung embryonalen Gewebes zu betrachten sind. Auch hier ist die Herkunft vom Darmrohr wie von der Urogenitalanlage denkbar. Ob die Multiplizität dieser

Flimmerepithelcysten oder, allgemeiner ausgedrückt, das mehrfache Auftreten von abgeschnürten Resten embryonaler Organe an atypischen Stellen bei demselben Individuum nur zufällig ist oder eine gemeinschaftliche Ursache hat, können nur größere Reihen ähnlicher Beobachtungen ins Klare bringen. Einschlüsse aberrierter Drüsenteile in Lymphdrüsen sind schon mehrfach beobachtet und beschrieben worden.

Als ganz harmlos in physiologischer Beziehung werden derartige Bildungen nicht betrachtet werden dürfen. Neben der Entstehung größerer Cysten ist zum mindesten theoretisch die Möglichkeit des Auftretens bösartiger Neubildungen, die von ihnen ihren Ausgang nehmen, zuzugeben. Größere Flimmerepithelcysten sind in der Region der Nieren schon mehrfach beobachtet, ohne daß jedoch eine ganz genaue Lokalisation angegeben werden konnte, so von Coblenz, der eine Flimmerepithelcyste der Nierengegend am zweiten Lendenwirbelkörper festsitzend beschreibt und von Przewoski (Flimmerepithelcyste im Ligamentum phrenico-lienale). Es ist möglich, daß derartige Bildungen von epithelialen Einschlüssen derselben Herkunft, wie die beschriebenen, herrühren.

Literatur.

Aschoff, Cysten (Ergebn. von Lubarsch und Ostertag). 1895.

Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902.

Coblenz. Dieses Archiv. Bd. 84. 1881.

Hedinger, Dieses Archiv Bd. 167. 1902. (Kasuistische Beiträge zur Kenntnis der Abdominalcysten.)

Hertwig, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 1902.

Minot, Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 1894.

Przewoski, Gazeta lekarska. Vol. 24.

Zahn. Dieses Archiv. Bd. 143. 1896. (Literatur.)

XX.
Über eine Degenerationscyste der Nebenniere mit kompensatorischer Hypertrophie.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der k. Universität zu Turin.)

Von

Dr. G. Màrchetti.

(Hierzu Taf. XVI.)

In nachstehenden Zeilen berichte ich über einen in der Pathologie der Nebennieren mehr ein Unikum als eine Seltenheit darstellenden Fall, der wegen der Folgen, zu denen er Anlaß gab, eine besondere Bedeutung erlangt und deshalb ein gewisses Interesse bieten dürfte.

Bei der Autopsie einer an eitriger Peritonitis gestorbenen 50 jährigen Frau wurde in der rechten Nebennierengegend ein großer, praller, elastischer, fluktuierender Tumor angetroffen. Derselbe drängte sich oben gegen die untere Leberwand, infolgedessen die Leber an dieser Stelle eine tiefe Höhlung aufwies; unten lag er dem oberen Pole der rechten Niere und deren Vorderfläche auf, wodurch die Niere etwas zusammengedrückt und verunstaltet wurde; hinten lag er den Lendenmuskeln an; vorn war er mit Peritonaeum bekleidet und bildete schlaffe Verwachsungen mit der unteren Hohlvene, in welche er eine nicht unbeträchtliche Vene sandte. Der Tumor wurde mit der Niere und einem ziemlichen Abschnitt der aufsteigenden Hohlvene abgetragen; er war oval gestaltet, mit zwei Vorwölbungen, einer hinteren und einer vorderen, die durch eine Medianfurche getrennt waren, an welcher man einen harten, resistenten Strang tastete. Die hintere Fläche ließ bei aufmerksamer Betrachtung orangerote Flecken durchschimmern, und solche gewahrte man auch auf der vorderen Vorwölbung. Der Wand dieser letzteren, und genauer gesagt nahe der Hohlvene, war ein Strang aufgelagert, der sich durch sein Aussehen sogleich als Nebennierensubstanz zu erkennen gab. Er erstreckte sich vom Gipfel der Geschwulst bis zu deren unterstem Abschnitt, ragte gegen den medianen Teil 1½ cm weit frei hervor und verdünnte sich all-

mählich gegen die beiden Enden, wo er ins Innere der Geschwulst zu dringen und sich zu verlieren schien. Er war 11 cm lang und etwa 1 cm dick (Taf. XVI, Fig. 1).

Bei einem gegen die Hälfte der Geschwulst gemachten Querdurchschnitt trat eine hellgelbe, dicke, körnige Flüssigkeit heraus und die Geschwulst erschien von einem weiten Hohlraum gebildet, der durch ein vollständiges, mit dem dicken fibrösen Strang zwischen den beiden Vorwölbungen zusammenfallendes Septum in zwei Teile geteilt wurde. Die diese Höhlen umgrenzenden Wandungen hatten keine gleichmäßige, sondern eine zwischen 2 und 4 mm schwankende Dicke und wiesen hier und dort, genauer gesagt an den oben erwähnten gefleckten Stellen, gelbliche Streifen auf. Der an der vorderen Vorwölbung hervorragende Strang zeigte beim Durchschnitt die charakteristische Färbung der Nebennierenzonen; diese Substanz erstreckte sich auf einer Seite mehr als auf der anderen in die Dicke der Cystenwandung. Das die beiden Höhlen trennende Septum wies weitere kleine Cysten mit dem gleichen Inhalt und Inseln von orangegelber Substanz auf.

Die maximalen Durchmesser der Cyste maßen: der longitudinale 11 cm, der von vorn nach hinten gerichtete 8,5 cm, der transversale 7 cm.

Die linke Nebenniere war deutlich hypertrophisch und wog 11,70 g. Herr Prof. Foà forderte mich auf, diese pathologischen Stücke zu untersuchen.

Der Hauptzweck, den ich durch meine Untersuchungen zu erreichen suchte, war natürlich, die Natur und die Entstehungsweise der Cyste festzustellen; ich verließ mich dabei vollständig auf die histologische Untersuchung, da in der Krankheitsgeschichte alle Erscheinungen fehlten, die, wenn nicht die Natur, so doch das Bestehen der Geschwulst hätten vermuten lassen.

Als Fixierungsmittel benutzte ich Formalin für die Cyste, Sublimat-Müllersche Flüssigkeit für die linke Nebenniere. Die Cyste untersuchte ich an verschiedenen Stellen und zerschnitt besonders Stücke aus der Wandung, dem Septum und dem von der Nebenniere zurückgebliebenen Strang.

Die Cystenwand, die mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt wurde, erscheint aus Bündeln derben Bindegewebes mit spärlichen

Kernen bestehend, an gewissen Stellen scheint sie sich in zwei Lamellen zu spalten: eine äußere und eine innere, zwischen denen sich Streifen von Epithelzellen der Nebennierenrindensubstanz finden. Diese Streifen sind diffus durch die ganze Cystenwand verbreitet und entsprechen jenen rotgelben Flecken, die bei der makroskopischen Untersuchung wahrgenommen wurden.

Die Schnitte, die dort angelegt wurden, wo der von der Nebenniere zurückgebliebene Strang sich mit der Cystenwand zu verschmelzen scheint, bieten ebenfalls einiges Interesse (Taf. XVI, Fig. 2). Das Nebennierenparenchym, das die normale Beschaffenheit verloren hat, besteht aus durch Bindegewebszüge voneinander getrennten Epithelinseln, die Bindegewebszüge vereinigen sich nach außen und nach innen und bilden zwei kompakte Lamellen, die die Kapsel umschließen und sich gegen die Cystenwand hin immer mehr einander nähern, wo sie sich dann vollständig vereinigen, jedoch lange Züge von Nebennierenzellen zwischen sich einschließend.

Der mittlere Abschnitt des besagten Stranges zeigt nämlich dort, wo er 1½ cm vorspringt, das gleiche Verhalten, d. h. die Nebennierensubstanz verliert sich hier zwischen den Bindegewebsbündeln der Cystenwand; während der freie Abschnitt gut erhalten, ja hypertrophisch ist.

Hier bestehen alle drei Zonen der Rindensubstanz, und die Hypertrophie wird besonders in der Zona fasciculata wahrgenommen. Näher der Cystenwand bemerkt man, daß die Inseln von Substantia fasciculata sich im Centrum vakuolisieren und die Elemente sich kreisförmig anordnen, als umgrenzten sie ein Harnkanälchen; sie platten sich ab, verflachen sich, sodaß dort, wo der Prozeß am meisten vorgeschritten ist, nur die Kerne den Bindegewebsbälkchen aufliegen. Mitunter zerstückeln sich diese Bälkchen, und dann fließen die Vakuolen ineinander und bilden kleine Cysten mit granulösem Inhalt.

Diese Erscheinung tritt viel deutlicher in den Schnitten des fibrösen Stranges auf, wo man auch makroskopisch kleine Cysten wahrnimmt. Unter dem Mikroskop erscheint er zum großen Teile aus derbem Bindegewebe bestehend, in dessen Dicke die Dilatation der Kapillaren, häufige Ablagerung von Kalksalzen

und das Bestehen eines kleinen Angioms wahrgenommen werden. Außerdem gewahrt man Züge von Nebennierenzellen, die nicht unregelmäßig zerstreut, sondern meistens einer in große Inseln der gleichen Substanz auslaufenden Linie entlang angeordnet sind. Diese Substanz ist an gewissen Stellen sehr gut erhalten, an anderen weist sie Vakuolisation und die oben beschriebenen Cystenbildungen (Taf. XVI, Fig. 3) auf. Diese Hohlräume, die bisweilen direkt von Nebennierensubstanz umgrenzt sind, an anderen Stellen schon eine bindegewebige Verdickung aufweisen, haben vollkommen den gleichen Inhalt, wie die größeren Cysten, der unter dem Mikroskop sich als aus einer körnigen Masse bestehend erweist; weder gestaltete Elemente, noch Krystalle kommen darin vor, es scheint sich ausschließlich um Zellentrümmer zu handeln.

In der linken Nebenniere beobachtet man eine imposante Hypertrophie der ganzen Rindenzone, besonders der Zona fasciculata, die sehr ausgedehnt und mit dichtgedrängten Säulen versehen ist. Das Organ ist gänzlich kongestioniert, besonders auf der Grenze zwischen Zona fasciculata und Zona reticularis. Karyokinetische Figuren konnte ich trotz aufmerksamster Nachforschung nicht auffinden. Dagegen nahm ich eine andere charakteristische Erscheinung wahr: in den mehr gegen die Peripherie gelegenen Fascicularparenchyminseln bestehen kreisförmige Räume, die, wie es scheint, im Centrum derselben sich zu bilden beginnen und immer mehr zunehmen, indem sie die Nierenelemente verrücken, die sich ringsherum anordnen, und die oft ein den gewundenen Nierenkanälchen ähnliches Aussehen erlangen. Das Lumen derselben ist von einigen abgeschuppten Zellen und stets von einer körnigen Substanz eingenommen (Taf. XVI, Fig. 4). In diesen Räumen habe ich nie Blutelemente angetroffen, dagegen bemerkte ich die Anwesenheit von Nebennierenzellen im Inhalt der centralen Gefäße des Organs. Die granulöse Substanz der neugebildeten Höhlen scheint von den umliegenden Zellen herzurühren, die an ihren Rändern bisweilen kleine, mit Eosin sich rosa färbende Kügelchen aufweisen; es sind dies ganz ähnliche Kügelchen wie sie Foà bei den gewöhnlichen Versuchstieren nach Injektionen von toxischen Substanzen angetroffen hat.

Aus der histologischen Untersuchung geht hervor, daß wir uns vor einem Vorgang ziemlich alten Datums befinden, und es

wäre uns schwer gefallen, die Entstehung dieser Cyste zu erklären, wenn wir nicht die kleinen recenten Cysten angetroffen hätten.

Da eine ähnliche pathologische Erscheinung bisher noch nicht beschrieben worden ist, vermute ich, daß es sich entweder um einen embryogenen Vorgang handelte, oder um eine durch Erweichung bedingte Pseudocyste in einer in der Nebenniere entstandenen Geschwulst, wie solche von Thorel beschrieben worden sind, oder auch um eine Blutcyste als Folge einer Nebennierenhämorrhagie.

Ich habe nichts angetroffen was die Annahme eines embryonalen Einschlusses oder des vorherigen Bestehens eines Neoplasmas rechtfertigen könnte.

In der Literatur finden sich einige Fälle von Blutcysten beschrieben, die mit dem vorliegenden eine gewisse Ähnlichkeit zu haben scheinen. Bayer, Chiari, Routier und Leconte beschrieben Nebennierentumoren, die aus großen Blutcysten bestanden und die klinische Symptome, wie lokalen Schmerz und Erbrechen, gegeben hatten; die Cysten nahmen die ganze Nebenniere ein, deren Substanz entweder gänzlich zerstört war oder eine schwere fettige Degeneration erfahren hatte. Keiner von diesen Autoren bemerkte eine Modifikation in der betreffenden Nebenniere.

Neuerdings hat Simmonds einige Fälle von Nebennierenhämorrhagie gesammelt, in denen diese durch embolische Thrombose der Gefäße des Organs bedingt war. Meistens waren es circumscripte oder pünktchenförmige Hämorrhagien, sehr selten war die Hämorrhagie eine derartige, daß sie zu Blutcysten Veranlassung gab. In dem intakt gebliebenen Teile würde eine vicariierende Hypertrophie angetroffen.

Da jedes von den von Arnaud als pathognomonisch für Nebennierenhämorrhagie angegebenen Symptomen fehlt, da die zurückgebliebene Nebennierensubstanz, statt zu Grunde zu gehen oder zu degenerieren, gut erhalten und an gewissen Stellen hypertrophisch ist, wegen des Inhalts der Cyste und endlich wegen der in der Nebenniere der anderen Seite angetroffenen Hypertrophie, bin ich zur Überzeugung gelangt, daß der Entstehungsprozeß der Cyste ein ganz anderer gewesen sein und viel langsamer stattgefunden haben mußte, als wenn es sich um Nebennierenhämorrhagie gehandelt hätte.

Auf Grund der histologischen Untersuchung komme ich dagegen zum Schlusse, daß die Cyste durch abnorme Sekretion mit Zerfall dor Zellenelemente entstanden ist, und zwar aus folgenden Gründen:

1. wegen der abnormen Anordnung der verschiedenen Zonen;

2. wegen der Bildung der Hohlräume und Kanälchen innerhalb der Inseln und der Zellenbündel;

3. weil sich in diesen Räumen eine von den umliegenden Zellen herrührende granulöse Substanz angesammelt hat;

4. weil sich die Elemente gegen die Bindegewebsbälkchen abgeplattet haben und letztere, dadurch daß sie sich verdünnten und zerstückelten, immer größere Höhlen entstehen ließen.

Mancher könnte einwenden, daß es zur Entstehung einer so voluminösen Cyste einer mechanischen Ursache bedurfte und daß sich andrerseits nicht von Retentionscysten sprechen läßt, da das Bestehen eines Ausführungsganges nicht nachgewiesen ist. Einerseits weiß man, daß auch bei Drüsen mit deutlich nachgewiesenem Ausführungsgang, die Obliteration desselben nicht zur Bildung von Cysten führt und daß die experimentelle Ligatur des Ganges nur Retrodilatation der Drüsenkanäle und -Blindsäcke hervorruft. Andrerseits läßt sich die Cystenbildung in der Leber und der Niere nicht auf den Retrodilatationsmechanismus zurückführen. Cornil und Ranvier bemerken, daß „les kistes dits de rétention ne reconnaissent pas uniquement pour cause l'accumulation du produit de sécrétion consécutif à l'obliteration d'un conduit glandulaire".

In unserem Falle ist die Cyste wirklich durch eine Regressivveränderung der Zellen entstanden. Deshalb läßt sich annehmen, daß zu Anfang die Verschmelzung der neugebildeten Hohlräume infolge der durch die abnorme Sekretionsfunktion bedingten Druckveränderung stattgefunden und die Ansammlung der Flüssigkeit in ihnen den neuen Räumen eine regelrecht sphärische Gestalt gegeben habe. Diese primären Cystenbildungen sind an verschiedenen Stellen der Nebenniere zustande gekommen; in der Folge haben sich andere neugebildete kleine Cysten mit den größeren verschmolzen, die dann infolge des Zerfalls des sie trennenden Septums ebenfalls ineinanderflossen.

Eine so tiefe Veränderung rief in dem vom Organ übrig gebliebenen Teil eine vicarierende Hypertrophie hervor, in gleicher Weise wie bei gewissen Organen, z. B. bei den Nieren, wenn ein pathologischer Vorgang einen Teil des Organs der Funktion entzieht, der übrige intakte Teil der Hypertrophie verfällt.

Diese Kompensation ist bei der Nebenniere der anderen Seite eine imposante und dies bestätigt in der Pathologie des Menschen, was Stilling bei seinen Experimenten beobachtete. Stilling erhielt experimentell eine kompensatorische Hypertrophie, aber nur bei jungen Tieren, bei denen der Prozeß rasch seinen Anfang nimmt, nämlich zwei oder drei Tage nach erfolgter Exstirpation. Bei ausgewachsenen Tieren dagegen wird auch drei Monate nach der Operation keine merkliche Strukturveränderung wahrgenommen. Die Hypertrophie hatte in seinen Fällen hauptsächlich in der Substantia fasciculata ihren Sitz. Auch Simmonds erhielt ähnliche Resultate und versichert, daß solche Hypertrophie nur bei jungen Individuen stattfindet; ja damit erklärt er die Seltenheit des Kompensationsprozesses beim Menschen, denn da er im Jugendalter stattfindet, hört er mit dem weiteren Fortschreiten des Alters auf.

Vergleichen wir unsern Fall mit den von diesen beiden Forschern erhaltenen Tatsachen, so können wir mit ihnen schließen, daß die Nebennieren eine vicarierende Funktion haben; doch müssen wir bemerken, daß diese Funktion sich nicht nur im Jugendalter entfaltet. Denn wenn wir auch die Schlüsse Simmonds gelten lassen und annehmen wollten, daß in unserem Falle die rechte Nebenniere in den ersten Lebensjahren zu funktionieren aufgehört habe, so bleibt doch immer die Tatsache, daß die kompensatorische Hypertrophie in einem Alter von 52 Jahren angetroffen wurde. Andrerseits ist der Prozeß, der nach Exstirpation auftritt, wo die Funktion ganz plötzlich einem einzigen Organ aufgebürdet wird, ganz verschieden von dem, der stattfindet, wenn die Zerstörung langsam und allmählich erfolgt.

Die von mir gemachte Beobachtung des Bestehens von Räumen im Innern der Bündel der hypertrophischen Substanz bestätigte mir, daß auch in der linken Nebenniere eine abnorme Sekretion oder eine übermäßige Funktionstätigkeit stattgefunden

habe. Um festzustellen, ob und in welchen Fällen etwas Ähnliches vorkomme, unternahm ich eine Reihe Untersuchungen.

Von etwa 700 Autopsien, die ich im Laufe des Jahres in dem hiesigen Institut ausführte, habe ich 42 Nebennieren gesammelt, die makroskopisch Merkmale von einigem Interesse aufwiesen; vergleichshalber führte ich noch andere Untersuchungen an normalen und gut erhaltenen Nebennieren aus.

Von allen diesen menschlichen Nebennieren, die verschieden alten und an verschiedenen Krankheiten gestorbenen Individuen angehörten, gab nur eine einzige einen ähnlichen histologischen Befund, und diese stammte von einer Wöchnerin.

Ich weiß nicht, inwiefern das Puerperium sich mit dem von mir erhobenen Befund in Beziehung bringen lasse, denn aus einem einzigen Befund läßt sich kein sicherer Schluß ziehen. Vielleicht ist die Annahme statthaft, daß die Schwangerschaft zuweilen von einer übermäßigen Funktionstätigkeit der Nebennieren begleitet werde.

Meinen Lehrer, Herrn Prof. Foà sage ich hier meinen besten Dank dafür, daß er mich einen so interessanten Fall hat untersuchen lassen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI.

Fig. 1. Makroskopisches und topographisches Aussehen des pathologischen Stückes.
1 Cyste, 2 Rest von der rechten Nebenniere, 3 aufsteigende Hohlvene, 4 Niere.

Fig. 2. Übergangsstelle vom Nierenparenchym zur Cystenwand.

Fig. 3. Schnitt durch das Septum zwischen den beiden Cystenvorwölbungen.
a Innenwand, a' Außenwand, b recente Cysten, b' ältere Cysten, c Angiom.

Fig. 4. Hypertrophische linke Nebenniere.
aa neugebildete Höhlen in der Substantia fasciculata, b Abschuppungszellen.

Literatur.

Bayer: Journal l'Experience 10 no. 1817.
Tizzoni: Sur la physiopathologie des C. S. Archives it. de Biol. 1884.
Chiari: Wiener medizinische Zeitung 1885.
Mattei: Recherches sur l'an. path. des C. S. 1865. S. 386.

Routier: Société de Biologie. Paris 1894.
Leconte: Thèse de Paris 1897. Etudes sur les hémorrhagies des C. S.
F. Arnaud: Les hémorrhagies des C. S. Arch. gén. de Médecine. 1900. IIe ann.
Foà, P.: Contribuzione anatomica sperimentale alla fisiologia patologica delle C. S, 1901.
Stilling: Revue de Médecine 1888. S. 459.
Simmonds: Über kompensatorische Hypertrophie der Nebenniere. Dieses Archiv Bd. 153, 1898.
Derselbe: Über Nebennierenblutungen. Dieses Archiv 1902.
Thorel, Ch.: Zur Frage der Erweichungscysten in Geschwülsten der Nebenniere 1902.
Cornil et Ranvier: Manuel d'Histologie path. 1902.

XXI.
Über Nebennierenschrumpfung bei Morbus Addison.

Von
Dr. M. Simmonds,
Prosektor am Allgem. Krankenhause Hamburg-St. Georg.

Atrophische Zustände der Nebennieren sind kein übermäßig seltenes Vorkommnis. Sehe ich von der angeborenen Aplasie des Organpaars bei Anencephalen ab und von der kongenitalen Hypoplasie der einen Nebenniere, die gelegentlich bei sonst normalen Individuen als zufälliger Nebenbefund anzutreffen ist, so bleiben diejenigen Formen übrig, welche an schwere Cirkulationsstörungen oder an tuberkulöse Erkrankungen des Organs sich anschließen oder endlich idiopathisch auftreten. Bei weitem am häufigsten sind unter diesen Formen der Nebennierenschrumpfung, die durch Tuberkulose hervorgerufenen. Der Prozeß kann dabei, wie ich das früher[1]) gezeigt habe, so gründich und mit fast vollkommener Verödung des Parenchyms ausheilen, daß es bisweilen schwer hält, das Grundleiden ausfindig

[1]) Über kompensatorische Hypertrophie der Nebennieren. Dies. Archiv Ad. 153, S. 143.

zu machen. Praktisch wird man daher gut tun in allen Fällen von Nebennierenschrumpfung unbekannten Ursprungs in erster Linie an Tuberkulose zu denken.

In einer Hinsicht freilich bedarf das Gesagte einer Einschränkung. Bei der tuberkulösen Atrophie der Nebenniere handelt es sich stets, soweit meine Erfahrung reicht, um die Schrumpfung eines Organs und es ist daher diese Atrophie bei der großen Fähigkeit der Nebenniere den Ausfall an Parenchym durch gesteigerte Inanspruchnahme des restierenden Gewebes auszugleichen, für das Individuum bedeutungslos. Wo eine Atrophie beider Nebennieren beobachtet worden ist, wo sie zu schweren klinischen Erscheinungen und zu tödtlich verlaufender Addisonscher Krankheit geführt hat, da ist stets eine durch andere Prozesse bedingte Atrophie des Organs konstatiert worden.

Derartige Fälle von Morbus Addison, verursacht durch doppelseitige Nebennierenschrumpfung, sind bisher nur in geringer Zahl publiziert worden, und von den 24 mir bekannten Beobachtungen ist die überwiegende Mehrzahl so unvollständig untersucht worden, daß sie nicht als einwandsfrei gelten können. So kommt es, daß unsere nur auf einigen wenigen zuverlässigen Mitteilungen basierenden Kenntnisse dieser Form der Addisonschen Krankheit äußerst lückenhaft sind. Die Mitteilung von zwei neuen derartigen Fällen, die in mancher Hinsicht von den bekannten abweichen, dürfte daher von Interesse sein.

Beobachtung I.

Ein 27 jähriger Arbeiter, der früher stets gesund war und von gesunden Eltern stammte, hatte seit drei Vierteljahren an Schmerzen in der Magengegend, allmählich zunehmender Appetitlosigkeit, Mattigkeit und Schwindelanfällen gelitten, dabei seit 6 Monaten eine intensiver werdende Braunfärbung der Haut wahrgenommen. Bei der Aufnahme im Krankenhause fiel die große Magerkeit, die Blässe der Schleimhäute, die tiefe Bräunung der mit erbsengroßen, schwarzbraunen Flecken besetzten Haut auf. Auch auf der Mundschleimhaut fanden sich reichlich intensiv braune Flecken. Der Urin war zucker- und eiweißfrei, die Temperatur normal, der Puls klein und beschleunigt, der Appetit sehr schlecht, die Magengegend bei Druck sehr empfindlich. Er verfiel dann äußerst rasch und starb bereits am siebenten Tag seines Hospitalaufenthalts.

Bei der Autopsie fand sich, abgesehen von großer Blässe der Organe, mäßiger Schwellung der Mesenterialdrüsen, starkem Eisengehalt der Leber,

Persistenz einer großen Thymusdrüse, keine bemerkenswerte Veränderung als eine hochgradige Atrophie der Nebennieren. Sie waren klein, an manchen Stellen fast papierdünn, ließen sich aus ihrer Umgebung leicht ausschälen, waren gleichmäßig blaß-braunrot gefärbt und zeigten auf Querschnitten nichts von einer Rindensubstanz. Beide Nebennieren wogen zusammen nur 3 g. Das Ganglion solare bot weder makroskopisch noch mikroskopisch betrachtet irgendwelche bemerkenswerte Eigentümlichkeiten.

Die mikroskopische Untersuchung der Nebennieren bestätigte die Annahme, daß ein völliger Defekt der Rindenschicht vorlag. An ihrer Stelle fand sich eine schmale Schicht an elastischem Gewebe reichen Bindegewebes, das nach der Peripherie des Organs nur spärlich, nach dem Centrum zu dichter von runden und spindelförmigen Zellen durchsetzt war. Die Marksubstanz ist nur an einigen Stellen deutlich erkennbar, an anderen hingegen so dicht von Rundzellen durchsetzt, daß ihre Struktur völlig verdeckt wird. An manchen Stellen wieder trifft man auch im Centrum des Organs nur Bindegewebe und der ganze Querschnitt zeigt nichts als fibröses Gewebe, durchsetzt von zahlreichen Venenlücken. Vielfach trifft man in den centralen Abschnitten Quer- und Längsschnitte von glatten Muskelfasern und von marklosen Nerven, sowie Haufen großer Ganglienzellen. Die kleinzelligen Infiltrate finden sich bald in diffuser Verbreitung, bald in circumscripten Herden und halten sich mit Vorliebe an die Umgebung von Gefäßen. Bei spezifischer Färbung des elastischen Gewebes findet man innerhalb der Infiltrate Reste von kleinen Venen, die völlig von Granulationsgewebe umwachsen und durchwachsen sind und nur noch durch die erhaltene elastische Umhüllung kenntlich sind. Von den erhaltenen Parenchymzellen läßt das Gros sich gut tingieren und hat einen gut darstellbaren Kern. Daneben finden sich auch Haufen sehr großer, wie gequollen erscheinender Zellen, deren Protoplasma wenig Farbstoff annimmt und die einen kleinen gelappten Kern besitzen. Endlich finden sich noch vielfach Parenchymzellen, die überhaupt keine Kernfärbung annehmen.

Beobachtung II.

Eine 41 jährige Frau, die früher stets gesund und seit 9 Jahren verheiratet war, die vor 4 Jahren ein gesundes Kind geboren hatte, leidet seit einem Jahr an allmählich zunehmender Schwäche, Appetitlosigkeit, öfter auftretendem Erbrechen, Obstipation und immer stärker werdender Bräunung der Haut. Seit 6 Monaten haben die früher regelmäßigen Menses sistiert. Seit 3 Monaten treten oft heftige Schmerzen im Leibe auf, und in den letzten Wochen endlich hat die Schwäche rapid zugenommen. Ihre beiden Eltern und ihre sechs Geschwister sind alle jung gestorben, weiter wußte sie nichts anzugeben. Bei der Aufnahme im Krankenhause fiel vor allem die intensive Bronzefärbung der Haut an der äußerst mageren Frau auf. Besonders stark trat die Pigmentierung am Kinn hervor, an der

Mundschleimhaut zeigten sich nur kleine, aber intensiv braune Flecken. Die Temperatur war normal, der Puls klein, etwas beschleunigt, der Magen auf Druck empfindlich. Anfangs erholte sich die Frau etwas beim Gebrauch von Suprarenaltabletten, dann aber verschlimmerte sich der Zustand zusehends. Es traten Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit, absolute Appetitlosigkeit hinzu, dann wurde sie von epileptiformen Krämpfen befallen und unter Kollapserscheinungen starb sie 2 Monate nach ihrer Aufnahme.

Bei der Autopsie fanden sich eine braune Atrophie des Herzfleisches, mäßige Stauung in Leber, Milz und Nieren, Residuen perimetritischer Entzündungen, Verdickung der Tubenwandung, Obliteration der Fimbrienostien, weiche Schwellung der Portal- und Retroperitonaeallymphdrüsen, Hyperämie des Hirns und seiner Häute und vor allem eine hochgradige schwielige Atrophie der Nebennieren. Sie waren mit dem umgebenden Bindegewebe innig verwachsen und nur mit Hilfe des Messers herauszupräparieren, äußerst derb und wogen 5 bezw. 6 g. Die Maße waren rechts $5\frac{1}{2} : 2\frac{1}{2} : \frac{1}{2}$ cm, links $6 : 2 : \frac{1}{2}$ cm. Die Oberfläche der Nebennieren war gleichmäßig blaßgraubraun gefärbt und glatt, auf dem Durchschnitt war von der Rinde nichts erkennbar, unmittelbar unter dem grauen, derben Bindegewebe der Oberfläche folgte eine dunkler gefärbte, der Markschicht entsprechende Zone, die ebenfalls äußerst derbe Konsistenz hatte und die normale Zeichnung nirgends erkennen ließ.

Mikroskopisch fand sich in der Rinde des Organs nur fibröses Gewebe mit zahlreichen Gefäßen und herdförmig angeordneten Rundzelleninfiltraten. Von der Marksubstanz waren vielfach Reste erkennbar, besonders Nester großer Ganglienzellen; doch waren die Parenchymzellen meist so dicht von Rundzellen durchsetzt, daß die einzelnen Zellen schwer zu differenzieren waren. Neben circumscripten Herden von Rundzellen fanden sich in der Marksubstanz auch größere, diffuse Infiltrate und endlich an der Grenze zur Rinde vielfach Pigmentablagerungen. Vor allem auffallend war aber das Verhalten der Gefäße. Die Arterien zeigten vielfach eine starke Verdickung der Media, hier und da hyaline Umwandlung derselben. Die Intima war enorm gewuchert, reich an spindelförmigen Zellen und zahlreichen Schichten elastischer Fasern. Im Gegensatz zu der sehr breiten Wandung fiel dann das enge, oft auf ein Minimum reduzierte Lumen solcher Arterien auf. Zellige Infiltrate waren in der Arterienwandung nicht nachweisbar, und auch die Umgebung derselben zeichnete sich nicht durch besonderen Reichtum an Rundzellen aus. Nicht minder auffallend war das Verhalten der Venen. Viele zeigten eine deutliche Wucherung der Intima, bei anderen war das Lumen völlig obliteriert und mit einem zellarmen Bindegewebe erfüllt, noch wieder andere ließen neben der Obliteration auch noch einen partiellen Schwund ihrer Elastica erkennen. An anderen, zellreicheren Abschnitten waren kleine Venen dicht umgeben von Rundzellen, die stellenweise auch die Gefäßwandung durchsetzten und allmählich zerstört hatten.

Ich füge endlich hinzu, daß eine sorgfältige mikroskopische Untersuchung des Ganglion coeliacum und der Plexus keine bemerkenswerte Abweichung erkennen ließ.

In den beiden vorstehenden Beobachtungen haben also beide Male die typischen Symptome einer letal verlaufenden Addisonschen Erkrankung vorgelegen, beide Male fand sich als einzige wesentliche anatomische Störung ein hochgradiger Schwund des Nebennierenparenchyms bei intaktem Ganglion coeliacum. Bevor ich auf eine Besprechung der Ursache jener eigenartigen Atrophie eingehe, möchte ich eine kurze Übersicht der bisher mitgeteilten hierher gehörigen Fälle vorausschicken.

Veröffentlichte Fälle.

1. Goodhat (Transact. of the Pathol. Soc. of London Bd. 33, S. 340). 20 jähriger Mann. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch: keine entzündlichen Veränderungen.

2. Goodhart-Eastes (ibid. S. 346). 44 jähriger Mann. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch?

3. Davy (ibid. S. 360). 25 jähriger Mann. Atrophie und Verfettung der Nebennieren. Mikroskopisch?

4. Hebb (Lancet 1883, I, S. 8). 48 jährige Frau. Atrophie der Nebennieren. Markschicht fehlt. Mikroskopisch?

5. Legg (Lancet 1885, I, 1027). 37 jährige Frau. Rechte Nebenniere nicht auffindbar, linke atrophisch. Markschicht fehlt. Mikroskopisch nur Bindegewebe mit Fetttropfen ohne Nebennierensubstanz.

6. Legg (ibid.). 29 jährige Frau. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch?

7. Coupland (Transact. of the Pathol. Soc. of London Bd. 36, S. 423). 37 jähriger Mann. Rechte Nebenniere hochgradig atrophisch, links auf ein Drittel reduziert. Mikroskopisch? Semilunarganglien blaß, derb.

8. Barlow (ibid. S. 433). 42 jährige Frau. Atrophie der Nebennieren, die nur Reste von Rinde enthalten. Mikroskopisch? Ganglien frei. Gumma einer Niere.

9. Saundby (ibid. S. 440). 18 jähriges Mädchen. Atrophie der Nebennieren. Semilunarganglien normal. Mikroskopisch in den Nebennieren keine entzündlichen Veränderungen, nur Atrophie.

10. Hadden (ibid. S. 436). 30 jährige Frau. Atrophie der Nebennieren. Semilunarganglien makroskopisch frei, mikroskopisch bindegewebige Schrumpfung.

Nebennieren mikroskopisch: Bindegewebige Verdickung der Kapsel, zellreiches Bindegewebe in der Zona glomerulosa, Parenchymzellen hier atrophisch. In der Zona fasciculata weniger Veränderungen. Markschicht

sehr dünn. H. meint, daß es sich um einen der Lebercirrhose ähnlichen interstitiellen Prozeß handelt.

11. Guttmann (veröffentlicht von Lewin, Charité Annalen 1885, S. 630). 20 jähriger Mann. Beide Nebennieren bis auf Spuren der Rinde untergegangen. Mikroskopisch?

12. Senator (ibid. S. 649). 53 jährige Frau. Nebennieren stark atrophisch, von der Rindensubstanz nur zwei klaffende Blätter vorhanden. Mikroskopisch?

13. Monti (Archiv für Kinderheilkunde Bd. 4, S. 319). 10 jähriger Knabe. Rechte Nebenniere fehlt, linke sehr klein, besteht nur aus gefäßreichem Bindegewebe. Mikroskopisch: verdickte Kapsel, Spuren von Rindensubstanz, fast vollständiges Fehlen des Marks. Fehlen einer Pigmentschicht. Arterien eng, von gewucherten Epithelien erfüllt. Plexus und Ganglien normal.

14. Roloff (Zieglers Beiträge Bd. IX, S. 329). 21 jähriger Mann. Starke Atrophie der Nebennieren. Mikroskopisch: vollständiger Fettmangel der Rindenzellen, nur Reste der Zona glomerulosa und fasciculata erhalten. Pigmentschicht fehlt, dagegen findet sich unregelmäßig Pigment in anderen Teilen des Organs. Im perikapsulären Gewebe finden sich kleine Rundzellenherde, links greift die kleinzellige Infiltration von der Kapsel aus zwischen die Parenchymzellen hinein. Trotzdem glaubt R., daß nicht eine interstitielle Entzündung vorliege, sondern eine einfache Atrophie. Die geringe Bindegewebsbildung sei nur eine vacat Wucherung. Ganglion semilunare normal.

15. Ewald (Dermatol. Zeitschrift I, S. 279). 29 jährige Frau. Hochgradige Atrophie der Nebennieren. Ganglion coeliac. degeneriert.

16. Hansemann (Berl. klinische Wochenschr. 1896, S. 296). 30 jähr. Mann. Nebennieren atrophisch, mit der Umgebung verwachsen. Rinde fehlt absolut; die ganze Masse besteht aus retikulärem Bindegewebe, in dem große Zellen mit Pigment liegen, ähnlich den großen Zwischenzellen der Hoden. An wenigen Stellen kleinzelliges Infiltrat, nirgends ist neugebildetes Bindegewebe in erheblichem Maße vorhanden. Zweifellos liegen Erscheinungen eines geringen entzündlichen Prozesses vor, der vorwiegende Eindruck ist der einer Aplasie der Rindensubstanz, die aber nicht als kongenital aufzufassen ist. Plexus solaris und Verbindungsäste nicht wesentlich verändert.

17. Bramwell (British med. Journal 1897. Januar). 36 jähriger Mann. Nebennieren hochgradig atrophisch, fibrös.

18. Bramwell (ibid.). 37 jähriger Mann. An Stelle der Nebennieren findet sich nur Fett und Bindegewebe.

19. Nixon M. Weeney (ibid.). Nebenniere zeigt nur noch fibröse Massen und Fettgewebe. Mikroskopisch zeigen sich spärliche Reste der Rinde. Es wird eine einfache Atrophie angenommen.

20. Kaufmann (Lehrb. der spez. pathol. Anatomie. II. Aufl. S. 672). 24 jähriges Mädchen. Hochgradig einfache Atrophie der Nebennieren.

21. Orth (Baucke: Ein Beitrag zur Pathologie der Nebennieren. Dissert. Göttigen 1899). 39 jähriger Mann. Beide Nebennieren atrophisch. Mikroskopisch: fast vollständiges Fehlen der Rinde. Zahlreiche Haufen kleiner Rundzellen in Mark und Rinde. Induration fehlt. Splanchnici normal, Ganglion coeliacum stark pigmentiert, enthält ein knötchenförmiges Gebilde mit centraler Riesenzelle (Tuberkel). Orth schließt die Entstehung der Atrophie durch Entzündung aus und hält sie für trophische Störung, bedingt durch die Erkrankung des Ganglion.

22. Foa (Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft in Aachen 1900, S. 31). 50 jähriger Mann mit den Erscheinungen von Syphilis und Lebercirrhose. Hochgradige Atrophie der Nebennieren, die große Haufen Pigment in den Zellen der Zona glomerulosa enthalten.

23. Foa (ibid. S. 32). 42 jähriger Mann mit Diabetes, interstitieller Hepatitis und Karzinom. Nebennieren um die Hälfte verkleinert. Zona glomerulosa stark pigmentiert, fasciculata fast ganz nekrotisch.

24. Backhaus (Münchner med. Wochenschr. 1902, S. 483). Hochgradige einfache Atrophie der Nebennieren. Genauere Angaben fehlen.

Unter den mitgeteilten Fällen sind alle Altersstufen vom 10. bis zum 50. Lebensjahr und beide Geschlechter vertreten. Alle führten unter den Erscheinungen der Addisonschen Krankheit zum Tode. Von Komplikationen sind mehrfach Lungenspitzenveränderungen, zweimal Syphilis angegeben. Soweit genauere anatomische Angaben vorliegen, ist fast immer eine einfache Atrophie des Organs konstatiert worden und nur zweimal ist die Schrumpfung als Resultat einer chronischen interstitiellen Entzündung angesehen worden. Bald ist vorwiegend die Rindenschicht, bald die Marksubstanz von dem Schwund betroffen gewesen; ein paar Mal war das ganze Organ zerstört und nur noch Fett und Bindegewebe an seiner Stelle zu finden. In 9 Fällen, in welchen das Ganglion coeliacum einer genaueren Untersuchung unterzogen wurde, erwies sich dasselbe fünfmal intakt, zweimal war es induriert und einmal beherbergte es einen Tuberkel. In diesem Falle wurde die Nebennierenatrophie als eine trophische Störung aufgefaßt, die sich an die tuberkulöse Erkrankung des sympathischen Ganglion angeschlossen hatte.

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung, daß die Ätiologie der doppelseitigen Nebennierenschrumpfung keine einheit-

liche war, daß meist eine idiopathische Atrophie, selten eine auf entzündlicher Basis oder durch trophische Störungen bedingte Schrumpfung angenommen wurde.

Unsere beiden Fälle gehören zweifellos in die Rubrik der durch entzündliche Vorgänge herbeigeführten Atrophien. Im zweiten Falle war das schon durch die äußere Besichtigung zu konstatieren. Das ganze Organ war deformiert, von schwieligem Gewebe durchsetzt, das auch auf das benachbarte Bindegewebe übergriff und zu einer festen Verwachsung geführt hatte. Noch deutlicher ließ die mikroskopische Untersuchung den entzündlichen Prozeß erkennen. Teils herdweise, teils diffus war das Organ von einem Granulationsgewebe durchsetzt, das nirgends Neigung zu regressiver Metamorphose, wohl aber zu Narbenbildung zeigte, welches die Rinde völlig, die Marksubstanz bis auf kleine Überreste zerstört hatte.

Im ersten Falle konnte man bei makroskopischer Betrachtung zunächst im Zweifel sein, ob es sich nicht um eine einfache Atrophie handelte. Das Organ war weicher, äußerst dünn, mit der Umgebung nirgends verwachsen, hatte seine scharfen Ränder bewahrt, kurzum, nichts ließ zunächst einen entzündlichen Prozeß voraussetzen. Und doch ließ auch hier die mikroskopische Untersuchung keinen Zweifel darüber, daß ein solcher bestanden hatte und noch bestand. Die Rinde war völlig zerstört und in Narbengewebe verwandelt, das nur spärliche Rundzelleninfiltrate zeigte, die Marksubstanz indes, die noch in manchen Strecken gut erhalten war, zeigte kleinere und größere circumscripte und diffuse Rundzellenanhäufungen, die stellenweise so dicht waren, daß sie die Parenchymzellen völlig verdeckten. In diesem Falle fand ich auch in großer Zahl Haufen großer, wie gebläht erscheinender Zellen mit kleinem Kern, die sehr an die von Hansemann in seinem Falle beschriebenen, den Hodenzwischenzellen gleichenden Gebilde erinnerten. Dieselben Zellen fanden sich, wenn auch in geringerer Zahl, in meinem zweiten Falle. Meiner Ansicht nach dürfte es sich hier um eigenartige Degenerationsformen von Ganglienzellen handeln, die ich gelegentlich auch bei anderen schweren Nebennierenerkrankungen gesehen habe.

Vergleiche ich meine beiden Fälle mit den bisher mitge-

und Evart[1]). Eine Mitteilung über die Addison-Erkrankung eines 21jährigen Mannes, dessen Nebennieren Gummiknoten beherbergten und mikroskopisch nur Granulationsgewebe, keine Tuberkeln erkennen ließen, findet sich in der ersten Auflage von Birch-Hirschfelds Lehrbuch[2]). In den späteren Auflagen ist der Fall nicht mehr erwähnt und ich vermute daher, daß der Autor später die Richtigkeit der Diagnose in Frage gezogen hat.

Sind nun auch diese Mitteilungen im Ganzen recht spärlich, so spricht doch die in den Lehrbüchern regelmäßig wiederkehrende Bemerkung, daß das syphilitische Granulationsgewebe in der Nebenniere in fibröses übergehe, dafür, daß Induration und Schrumpfung auf syphilitischer Basis öfter gesehen worden ist, als die Literaturangaben vermuten lassen. Aus den angeführten Beobachtungen geht jedenfalls hervor, daß, gleich wie Pankreas, Leber und Hoden, auch die Nebenniere an einer diffusen interstitiellen syphilitischen Entzündung mit nachfolgender Induration erkranken kann.

Nun ist freilich ein Zusammenhang zwischen Nebennierenatrophie und Syphilis aus meiner Zusammenstellung der publizierten 24 Fälle keineswegs ersichtlich. Nur zweimal ist Syphilis bei der Autopsie konstatiert worden (Barlow, Foa), indes ist in diesen Fällen von chronisch-entzündlichen Veränderungen nichts gesagt. Umgekehrt wird in den beiden Mitteilungen, die über eine interstitielle Entzündung berichten (Hadden, Monti), Syphilis nicht erwähnt. Auch in meinen beiden Beobachtungen ist weder in der Anamnese eine Syphilisinfektion angegeben worden, noch ließ die Autopsie irgend welche auf Syphilis deutende Veränderungen in anderen Organen nachweisen. Trotzdem erwecken manche Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung den Verdacht, daß doch vielleicht ein syphilitischer Prozeß vorgelegen hat.

Ich erinnere zunächst an die besonders im ersten Falle Falle hervortretende Anordnung des Granulationsgewebes in circumscripten Herden, die sich vielfach an die nächste Umgebung von Gefäßen halten und diese gelegentlich durchwachsen.

[1]) Transact. of the Pathol. Soc. London 31.

[2]) S. 582.

Ich erinnere an die große Neigung des Gewebes zur Narbenbildung, an die produktive Endophlebitis, an die Obliteration der Venen mit allmählicher Zerstörung der Elastica, an die auffallende, unregelmäßig verteilte Endarteriitis mit hochgradiger Einengung der Arterien, an die Wucherungs- und Degenerationsvorgänge in der Media mancher Gefäße. Und diese Gefäßläsionen betreffen Individuen von 27 und 41 Jahren, bei denen sonst keinerlei Erscheinungen von Arteriosklerose oder andere Störungen im Circulationssystem vorlagen. Wenn ich auch zugebe, daß keinem der angeführten Befunde eine entscheidende Bedeutung für die Diagnose beizumessen ist, so scheint es mir doch auf Grund des histologischen Befundes gerechtfertigt, an die Möglichkeit einer syphilitischen Erkrankung zu denken. Lehnt man dies ab, so bleibt nur die Annahme übrig, daß die Schrumpfung das Resultat einer einfachen diffusen interstitiellen Entzündung war.

Über primäre chronisch-entzündliche Prozesse der Nebennieren ist nun äußerst wenig bekannt, und die wenigen hierher gehörigen Fälle sind auch nicht ganz einwandsfrei, sodaß Orth[1]) den Satz ausspricht: „Bei aller Anerkennung der Möglichkeit des Vorkommens einer solchen chronischen Entzündung bin ich doch wie viele andere Pathologen der Meinung, daß es sich in allen diesen Fällen um Tuberkulose handelte.“ Eine Ausnahme macht nur der eigenartige, von Marchand[2]) mitgeteilte Fall, in welchem bei einem Phthisiker, ohne daß Erscheinungen einer Addison-Erkrankung vorlagen, neben chronischer Entzündung des Sympathicus, des Plexus solaris und Ganglion semilunare eine doppelseitige Induration und Vergrößerung der Nebennieren angetroffen wurde. Marchand selbst läßt freilich die Frage offen, ob entzündliche Erkrankung oder Lymphosarkombildung vorlag.

Ich habe selbst seit vielen Jahren regelmäßig die Nebennieren bei unseren Sektionen sorgfältig untersucht und alle pathologischen Fälle mikroskopisch untersucht; in keinem Falle habe ich eine einfache chronische Entzündung der Nebennieren gesehen. Wohl trifft man recht häufig unter verschiedenen Bedingungen, speziell bei Infektionskrankheiten aller Art kleine herdförmige, zellige Infiltrate neben kleinen Hämorrhagien und Parenchymnekrosen, indes habe ich nie die Infiltration über

[1]) Lehrb. d. path. Anat. Bd. II, S. 8.
[2]) Dieses Archiv Bd. 81. S. 417.

das Organ diffus sich ausbreiten oder mit indurativen Prozessen einhergehen sehen. Nach Ablauf der Infektionskrankheit ist nichts mehr von den Infiltraten zu finden. Eine Verdickung der Kapsel und Vermehrung des Bindegewebes innerhalb der Rindenschicht habe ich nur dann angetroffen, wenn chronisch-entzündliche Prozesse in der Umgebung der Nebennieren — von der Leberunterfläche, von den Nieren, von der Wirbelsäule u.s.w. ausgehend — sich abspielten. In diesen Fällen waren die entzündlichen Veränderungen aber stets auf die äußersten Schichten des Organs beschränkt und gingen nie in die Tiefe. Ich möchte daher auf Grund fremder und eigener Erfahrung eine einfache chronische interstitielle Entzündung der Nebenniere für etwas extrem seltenes halten.

Es bleibt somit auf Grund der bisherigen Darlegungen nichts übrig als meine Fälle von doppelseitiger Nebennierenschrumpfung entweder als das Resultat einer diffusen syphilitischen Erkrankung, oder einer einfachen chronischen interstitiellen Entzündung aufzufassen. Gegen Syphilis spricht das Fehlen anderer syphilitischer Veränderungen bei den Autopsien und einer positiven Angabe in der Anamnese, für Syphilis manches im histologischen Bilde; gegen eine einfache chronische interstitielle Entzündung der Umstand, daß ein derartiger Prozeß bisher mit Sicherheit noch nicht konstatiert worden ist. Eine sichere Entscheidung ist nicht zu geben. Jedenfalls fordern meine Beobachtungen auf, in allen Fällen von doppelseitiger Nebennierenatrophie sorgfältig nach syphilitischen Veränderungen zu forschen, um eine Antwort für die wichtige Frage zu erhalten, ab auch die Syphilis in der Ätiologie des Morbus Addison eine Rolle spielt.

Auf Grund der vorliegenden Veröffentlichungen und der von mir untersuchten Fälle kann geschlossen werden, daß die bei Morbus Addison angetroffenen doppelseitigen Nebennierenschrumpfungen entweder als idiopathische, ihrer Entstehung noch nicht aufgeklärte Atrophien aufzufassen sind, oder das Resultat eines chronischen entzündlichen Prozesses darstellen. Ob Syphilis in der Ätiologie dieser Entzündungen eine Rolle spielt, bleibt einstweilen unentschieden.

XXII.
Beitrag zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes.[1]

(Aus dem Städtischen Krankenhause Gitschinerstr. 104-5 zu Berlin.)

Von

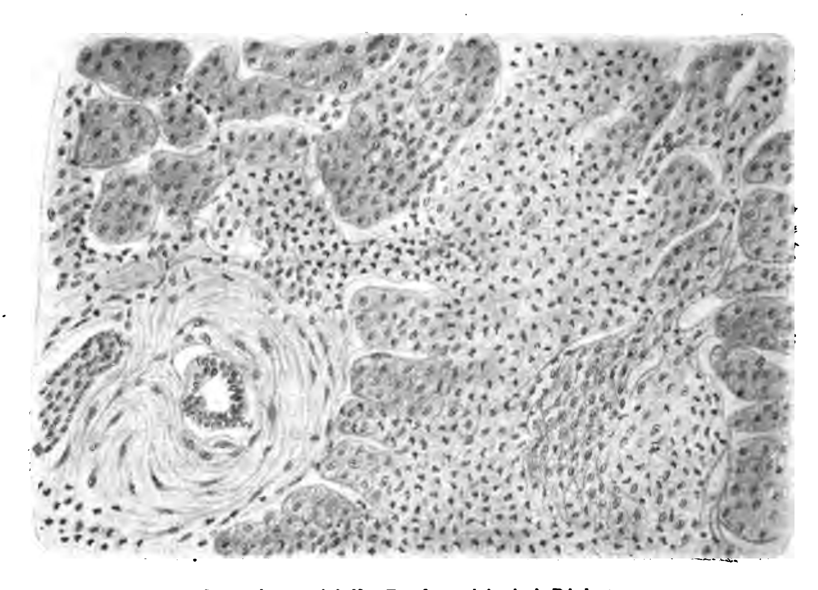
Dr. C. Gutmann, Assistenzarzt.

(Mit 1 Textfigur.)

Im November 1902 wurde die 41jährige Näherin A. B. im Coma diabeticum in unser Krankenhaus eingeliefert, mit der Angabe der Angehörigen, die Pat. sei seit 2 Tagen bewußtlos. Der Urin enthielt 4,25 pCt. Zucker, Aceton, Acetessigsäure. Fieber bestand nicht. Schon 2 Tage nach der Aufnahme starb die Pat. Auf die Befunde bei der Autopsie, die 16 Stunden nach dem Tode ausgeführt wurde, brauche ich im einzelnen nicht einzugehen, da sich außer einer ausgesprochenen Atrophie aller Organe der äußerst abgemagerten, ziemlich kleinen Leiche, und außer typischen Diabetesnieren nichts besonderes nachweisen ließ. Nur über das Pankreas ist genaueres zu berichten. Es bestanden keinerlei Adhäsionen zwischen dem Pankreas und den benachbarten Organen. Das Pankreas selber ließ sich ohne Schwierigkeit aus dem umgebenden Fett- und Bindegewebe herauspräparieren. Es erschien ziemlich beträchtlich atrophisch. Das Gewicht betrug etwa 50 g. Die Konsistenz war sehr schlaff, namentlich diejenige des Mittel- und Endstückes. Auf einen vom Kopfe bis zum Schwanzstück geführten Schnitt zeigte sich, daß die Zeichnung des Pankreas am Kopfstück und einem Teil des Mittelstückes noch leidlich erhalten, in den übrigen Teilen dagegen vollständig verwaschen war. Blutungen, Nekrosen oder Abscesse ließen sich nirgends nachweisen, ebenso wenig eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und Fettdurchwachsung des Organes. Sehr überraschend war nun der mikroskopische Befund im Pankreas. Das Organ ist nämlich in allen seinen Abschnitten, namentlich aber im Mittel- und Endstück von fast ausnahmslos multinukleären Leukocyten sozusagen überschwemmt. An Stellen, wo die Leukocyteninfiltration weniger intensiv ist, z. B. im Kopfstück, liegen die Leukocyten vorwiegend längs der interlobulären Bindegewebssepten. Im Mittel- und Schwanzstück dringen jedoch die Leukocyten an zahlreichen Stellen auch zwischen die Acini und umschließen dann häufig und oft in breiten Zügen Gruppen von Acini oder auch einzelne derselben. Häufig ist freilich an solchen Stellen von Drüsenparenchym nichts mehr zu erkennen; nur bei starker Vergrößerung sieht man innerhalb der Leukocytenhaufen noch vereinzelte große,

[1]) Der eingangs beschriebene Fall wurde in der Sitzung des Vereins für innere Medizin vom 12. Januar 1903 demonstriert.

wohl als Reste von Acini zu deutende Zellen. Auch mikroskopisch lassen sich nirgends Blutungen oder Abscesse nachweisen. Wohl aber findet man hie und da kleine nekrotische Partien und stellenweise eine ganz geringe Vermehrung des interstitiellen Fett- und Bindegewebes; die Ausführungsgänge des Pankreas sind ohne Besonderheiten. Bakterien konnte ich nirgends nachweisen. Es besteht also eine akute, interstitielle Pancreatitis bei einer an Diabetes mellitus verstorbenen Person.



Akute interstitielle Pankreatitis bei Diabetes.
Schnitt aus dem Schwanzstück des Pankreas von Fall I. Hämatoxylin-Eosin. Leitz: Okul. I, Objekt. 7.

Ich habe einen ähnlichen Befund im Pankreas bei Diabetes nicht beschrieben gefunden, und die Herren Professoren von Hansemann und Benda, welche die Liebenswürdigkeit hatten, die mikroskopischen Präparate durchzusehen, haben mir erklärt, etwas ähnliches bei Diabetes noch nicht gesehen zu haben. Bei den wenigen in der Literatur niedergelegten Fällen von Diabetes und gleichzeitiger Pankreatitis acuta waren die Veränderungen am Pankreas schon makroskopisch erheblich hochgradiger als in unserem Falle: es bestanden Hämorrhagien, ausgedehnte Nekrosen, multiple Abscesse, oder das Pankreas war gar in toto

in eine Eiterhöhle verwandelt, oder teilweise oder vollkommen sequestriert. Ich erinnere hier nur an den von Benda und Stadelmann[1] mitgeteilten Fall. Andrerseits sind Fälle publiziert, wo sich bei Diabetes im Pankreas, abgesehen von anderen Veränderungen, an vereinzelten Stellen Leukocyteninfiltration nachweisen ließ. (Dieckhoff[2], Weichselbaum u. Stangl[3], Herzog[4], Ssobolew[5], M. B. Schmidt[6] u. a. m.)

Es erhebt sich nun von selbst die Frage, ob die oben beschriebenen Veränderungen im Pankreas für den vorliegenden Fall als die Ursache des Diabetes anzusehen sind. Ich glaube das mit Bestimmtheit verneinen zu dürfen aus folgenden Gründen. Zunächst führen akute Erkrankungen des Pankreas erfahrungsgemäß nur sehr selten zum Diabetes, wohl deshalb, weil der Tod zu rasch eintritt, als daß es zur Entwicklung eines Diabetes kommen könnte. Ferner wissen wir von den Angehörigen, daß die Verstorbene seit länger als einem Jahre leidend war, und zwar zuckerkrank. Aber selbst wenn wir zunächst an dieser letzteren Angabe zweifeln, so bringen uns zwei Befunde bei der Autopsie zu der Überzeugung, daß der Diabetes länger bestanden haben muß, als die akute Erkrankung des Pankreas: nämlich die außerordentliche Macies der 41jährigen Person, für die sich absolut kein anderer Grund ausfindig machen ließ, und zweitens die typischen Diabetesnieren. Diese Erscheinungen können sich nicht in der kurzen Zeit, die wir für das Bestehen der akuten Pankreatitis annehmen müssen, entwickelt haben. Ich halte also einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Diabetes und der Pancreatitis acuta im vorliegenden Falle für ausgeschlossen. Dagegen ist es wohl möglich, daß der akute Prozeß im Pankreas das Ende beschleunigt hat, indem er den bestehenden Diabetes verschlimmerte und den Eintritt des Coma diabeticum auslöste.

Diese Erwägungen führen ohne weiteres zu der zweiten Frage, ob sich in unserem Falle, abgesehen von der akuten Erkrankung, noch andere Veränderungen am Pankreas nachweisen lassen, die als Ursache des Diabetes angesehen werden könnten. Ich möchte bei dieser Gelegenheit zugleich noch über zwei weitere Fälle von Diabetes berichten, die ich im hiesigen Krankenhause zu untersuchen Gelegenheit hatte. Vielleicht ist es mir jedoch

vorher gestattet, den gegenwärtigen Stand der Frage nach den Beziehungen des Pankreas zum Diabetes kurz zu skizzieren.

Die seit den grundlegenden experimentellen Studien von Merings und Minkowskis über die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes außerordentlich oft und zum Teil systematisch durchgeführten Untersuchungen des Pankreas haben ergeben, daß es einmal Erkrankungen des Pankreas ohne gleichzeitigen Diabetes, andrerseits Diabetesfälle ohne nachweisbare Veränderungen des Pankreas gibt. In einer sehr großen, wenn nicht in der überwiegenden Zahl der Fälle von Diabetes hat sich aber das Pankreas als erkrankt erwiesen. Die aufgefundenen Veränderungen sind mannigfacher Natur: Lipomatosis (Polysarcie), einfache Atrophie, Atrophie infolge Verschlusses des Ductus pancreaticus, cirrhotische Atrophie (Pankreassklerose, genuine Granularatrophie von Hansemanns[7]), in sehr seltenen Fällen akute, mit ausgedehnter oder vollständiger Zerstörung des Pankreas einhergehende Pankreatitis.

In neuerer Zeit hat man nun den von P. Langerhans 1869 entdeckten sogen. Langerhansschen Inseln (Gefäßinseln von Hansemanns[8]) besondere Aufmerksamkeit geschenkt, und auf Grund experimenteller und histologischer Studien ist von verschiedenen Seiten die Meinung ausgesprochen worden, daß von diesen Inseln die sogen. innere Sekretion bezw. positive Funktion des Pankreas, die der Zuckerzerstörung dient, ausgehe, eine Erkrankung dieser Teile des Pankreas also den Diabetes auslöse.

Ssobolew fand, daß nach Unterbindung des Ductus pancreaticus, die ganze Drüse mit Ausnahme der Gefäßinseln zu Grunde geht, ohne daß Diabetes eintritt. Mit diesen Ergebnissen stehen die Resultate W. Schulzes[9] im Einklang, der sah, daß nach Abbindung des Ductus pancreaticus durch Umschnürung des Pankreas an beliebiger Stelle alles Drüsengewebe jenseits der Ligatur zu Grunde ging und nur die Gefäßinseln persistierten.

Diesen Ergebnissen widerspricht nun von Hansemann[8] auf Grund seiner Versuche an etwa 10 Hunden. Er sah bei Verschluß des Ductus pancreaticus nur einen Teil des Drüsengewebes hinter dem Verschluß zu Grunde gehen und niemals die Inseln allein und sämtlich intakt übrig bleiben.

Von Veränderungen der Gefäßinseln des Pankreas bei Diabetes sind bisher folgende beschrieben:

Die Gefäßinseln sind an Zahl vermindert, ja fehlen vollkommen. Sie sind atrophisch, zeigen Vakuolenbildung und Verflüssigung (Dieckhoff, Weichselbaum und Stangl, Ssobolew, Herzog).

Die Inseln sind von hyalinem und faserigem Bindegewebe durchsetzt (Opie[10], von Hansemann, M. B. Schmidt).

Es bestand eine fast isolierte, akute, interstitielle Entzündung der Gefäßinseln bei einem 10jährigen Kinde mit 6,8 pCt. Zucker (M. B. Schmidt).

Weichselbaum und Stangl, Opie, Ssobolew und Herzog treten nun auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse mehr oder weniger bestimmt dafür ein, daß eine Erkrankung oder ein Schwund der Inseln als Ursache des Diabetes anzusehen sei. Dieckhoff kommt dagegen, weil er die „intertubulären Zellhaufen“ auch bei Pankreaserkrankungen ohne Diabetes bisweilen nicht finden konnte, dieselben andrerseits bei einigen Diabetesfällen vollkommen intakt waren, zu der Ansicht, daß der Diabetes nicht wesentlich von diesen Zellhaufen abhängig sein könne. Auch M. B. Schmidt rät zur Vorsicht, einmal wegen der viel zu geringen Zahl positiver Beobachtungen, andrerseits, weil in zwei seiner Diabetesfälle eine chronische Pancreatitis, aber keine Veränderungen an den Inseln vorhanden waren.

von Hansemann endlich vertritt die Anschauung, daß die Inseln mit den Diabetes gar nichts zu tun hätten oder wenigstens nur in einem lockeren Zusammenhang damit ständen. Er stützt seine Ansicht einerseits auf seine oben erwähnten Tierexperimente. Andrerseits fehlten in seinen 34 Fällen von Pankreasdiabetes die Inseln niemals; in vereinzelten Fällen, wo fast das ganze Organ vernichtet war, waren auch sie spärlich. Nur in 6 Fällen fand er die Inseln zum Teil von hyalinem Bindegewebe durchsetzt. Auf der anderen Seite gibt von Hansemann freilich zu, daß er diese letztere Veränderung der Inseln bei Bindegewebswucherung im Pankreas ohne Diabetes nie gesehen habe.

Ich komme nunmehr zur Betrachtung unserer eigenen 3 Fälle. Was den ersten derselben, der eingangs bereits zum Teil ausführlich besprochen ist, betrifft, so war zunächst das geringe Gewicht (etwa 50 g) gegenüber dem Normalgewicht des Pankreas, das nach Vierordt zwischen etwa 85—105 g schwankt, auffallend. Die Atrophie des Pankreas ist aber in Wirklichkeit noch hochgradiger, als es nach dem Gewicht der Fall zu sein scheint, da sich im mikroskopischen Bilde zeigt, daß an vielen Stellen die mit Leukocyten infiltrierten Partien über das eigentliche Drüsengewebe weit überwiegen. Freilich ist, wie auseinandergesetzt, die durch diesen letzten Prozeß bedingte Vernichtung von Drüsensubstanz erst gegen das Ende des Lebens zustande gekommen. Die noch erhaltenen Acini sind atrophisch, sonst ohne Besonderheiten. Nur an wenigen Stellen ist, wie schon erwähnt, eine sehr geringe Vermehrung des interlobulären und interacinären Bindegewebes nachweisbar; ebenso verhält es sich mit dem interstitiellen Fettgewebe. Gefäßinseln sind mit Sicherheit nur in geringer Zahl zu erkennen. Diese aber erscheinen intakt. Am leichtesten findet man sie noch im Kopfstück des Pankreas, weit schwieriger im Schwanz- und Mittelstück. Dies rührt meiner Meinung nach zunächst von der Überschwemmung des Pankreas mit Leukocyten her, wodurch überhaupt vielfach die Struktur des Pankreas verloren gegangen ist. Ferner treten nach von Hansemann die Inseln im Hungerzustande weniger deutlich zutage, als während der Verdauung. Magen und Dünndarm aber waren im vorliegenden Falle bei der Sektion vollkommen leer. Endlich wäre, worauf M. B. Schmidt neuerdings besonders aufmerksam macht, wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Inseln eine systematische Untersuchung des Organs in allen seinen Abschnitten erforderlich, was natürlich außerordentlich schwer durchführbar ist. Aus allen diesen Gründen bin ich also nicht imstande zu sagen, ob es sich um eine tatsächliche oder nur um eine scheinbare Verminderung der Inseln im vorliegenden Falle handelt.

Im Falle II handelt es sich um eine 48jährige Frau, die im Coma diabeticum eingeliefert wurde. Zuckergehalt des Urins 3,5 pCt. Das Pankreas der stark abgemagerten Leiche ließ sich leicht herauspräparieren; es wiegt etwa 55 g. Makroskopisch ist das Pankreas sonst ohne Ver-

änderungen. Mikroskopisch ist außer einer mäßigen Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes im Schwanzstück nichts pathologisches zu finden. Besonders die Inseln sind in reichlicher Zahl und in vielfach schönen, großen Exemplaren nachweisbar und ohne irgendwelche nachweisbare Veränderungen. Bemerken möchte ich noch ausdrücklich, daß im Boden des IV. Ventrikels sich keine Veränderungen erkennen ließen.

Fall III. Die 80jährige M. S. wird im Coma diabeticum eingeliefert. Zuckergehalt des Urins 3,2 pCt. Die Sektion der sehr fettreichen Leiche ergibt in Bezug auf das Pankreas: zwischen Pankreas und den Nachbarorganen, namentlich dem Magen bestehen sehr zahlreiche, zum Teil flächenhafte, meist aber strangförmige Adhäsionen. Das Pankreas ist in Fettmassen eingehüllt, aus denen es sich nur schwer herausschälen läßt. Die Konsistenz ist sehr schlaff, das Gewicht beträgt etwa 85 g. Auf einem Schnitt, der durch das ganze Organ gelegt ist, sieht man eine so mächtige Fettdurchwachsung des Pankreas, daß nur noch kleine, grauweiße Parenchyminseln übrig geblieben sind.

Die noch vorhandenen Parenchyminseln zeigen mikroskopisch hochgradige kadaveröse Veränderungen, so daß die Schnitte sich nur sehr schlecht und nur teilweise färben. Man erkennt aber mikroskopisch, daß abgesehen von der hochgradigen, makroskopisch ja schon hervortretenden Polysarcie eine interstitielle, chronische Pankreatitis mäßigen Grades, ohne frischere Herde besteht. Was die Inseln betrifft, so habe ich in zahlreichen Schnitten nur wenige finden können. Ich möchte aber darauf kein allzu großes Gewicht legen, weil einmal ja der Schwund des Parenchyms an sich sehr hochgradig ist, die Inseln also ebenfalls geschwunden sein können, andrerseits die Leichenerscheinungen die sichere Beurteilung der Verhältnisse sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen.

Was endlich die Gefäßveränderungen, denen unter anderen Hoppe-Seyler[11] ein großes Gewicht belegt, in den 3 Fällen betrifft, so weisen die beiden ersten Fälle gar keine, und auch der III. Fall nur geringe sklerotische Veränderungen an den Arterien auf, trotz des hohen Alters der Leiche und trotz der ziemlich hochgradigen Sklerose der Aorta und ihrer Hauptäste.

Fasse ich die 3 Fälle kurz zusammen, so findet sich zunächst in allen Fällen eine Atrophie des Pankreas; dieselbe ist mäßig in Fall II, ziemlich hochgradig in Fall I und III. Im Fall I besteht neben der einfachen Atrophie des Parenchyms eine sehr geringe, in Fall III eine mäßige chronische Pankreatitis. Der Fall I ist außerdem kompliziert durch die beschriebene akute Pankreatitis, Fall III durch eine hochgradige Polysarcie. Was die Gefäßinseln betrifft, so sind dieselben in Fall II sowohl an Zahl wie in ihrem Aussehen unverändert; sie sind dagegen

spärlich in Fall I und III aufzufinden. Diese wenigen Inseln aber erscheinen intakt. Über die Schwierigkeiten in der Beurteilung dieser Verhältnisse in Fall I und III habe ich mich bereits eingehend geäußert, so daß ich nicht noch einmal darauf einzugehen brauche. Wesentliche Gefäßveränderungen fehlen in allen 3 Fällen. Ich vermisse also zunächst in unseren Fällen Veränderungen an den Inseln, soweit sich letztere überhaupt nachweisen ließen. Und weiterhin selbst angenommen, die geringe Zahl der in Fall I und III nachweisbaren Inseln, beruhe auf einem Schwund der letzteren, und wäre nicht durch die oben auseinandergesetzten Gründe zu erklären, so fehlt diesem Befunde doch die Konstanz, die ihm Weichselbaum und Stangl und Herzog zuschreiben. Das zeigt in vorzüglicher Weise Fall II. Ich bin nun weit davon entfernt, auf Grund dieser 3 Fälle mir ein Urteil darüber erlauben zu wollen, ob die Inseln mit dem Diabetes in irgend einem Zusammenhang stehen oder nicht, glaube aber namentlich in Rücksicht auf die Befunde von Hansemanns und in Rücksicht auf unsern eigenen Fall II, ebenso wie von Hansemann annehmen zu dürfen, daß es Fälle von Pankreas-Diabetes ohne Veränderungen der Gefäßinseln gibt.

Herrn Professor Dr. Litten danke ich für die Überlassung der Fälle und für das liebenswürdige Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Literatur.

1. Benda u. Stadelmann: Verhandlungen des Vereins für innere Medizin, Berlin 1896.
2. Ch. Dieckhoff: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Leipzig 1895.
3. Weichselbaum u. Stangl: Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes. Wiener klin. Wochenschr. 1901, No. 41 und 1902, No. 38.
4. Herzog: Zur Histopathologie des Pankreas beim Diabetes mellitus. Dieses Archiv Bd. 168.
5. Ssobolew: Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Dieses Archiv Bd. 168, und Centralblatt für allgemeine Pathologie.
6. M. B. Schmidt: Über Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse

und der Leber und ihren Metastasen, und: Über die Beziehung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münchener medizin. Wochenschrift 1902, No. 2.
7. von Hansemann: Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. für klin. Medizin, 1894, Bd. XXVI.
8. Derselbe: Über die Struktur und das Wesen der Gefäßinseln des Pankreas. Verhandlungen der patholog. Gesellschaft, IV. 1901.
9. W. Schulze: Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Archiv f. mikrosk. Anatomie, 1900, Bd. 56.
10. E. L. Opie: Journal of experiment. med., 1900, No. 4 und Mai 1901.
11. Hoppe-Seyler: Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 1894. Bd. LII.

XXIII.

Über idiopathische Hypertrophie der Oesophagusmuskulatur.

(Aus dem allgemeinen Krankenhause in Nürnberg.)

Von

Dr. Elliesen.

Über primäre muskuläre Hypertrophie des Oesophagus ist die Literatur nur außerordentlich spärlich. Es sind nur sehr wenige Fälle dieser merkwürdigen Krankheit mitgeteilt worden, und bei diesen fehlt meist noch eine eingehendere Beschreibung. Es scheint auch das Auftreten der selbständigen Hypertrophie der Speiseröhrenmuskulatur so selten zu sein, daß manche Autoren das Vorkommen derselben überhaupt stark in Zweifel ziehen. Da nun jüngst ein Fall dieser Art im allgemeinen Krankenhause zu Nürnberg zur Beobachtung kam, so nehme ich auf Veranlassung von Herrn Prosektor Dr. Thorel die Gelegenheit wahr, denselben zugleich mit der bisher bekannt gewordenen Literatur mitzuteilen.

Abgesehen von den selten vorkommenden angeborenen Stenosen des Oesophagus unterscheiden Zenker und Ziemßen[1])

[1]) Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, herausgegeben von Dr. v. Ziemßen, Krankheiten des Oesophagus. Zenker u. von Ziemßen, Leipzig 1878.

Kompressionsstenosen, Obturationsstenosen, Strikturen und spastische Stenosen.

Während die erste Gattung durch Druck von Seiten krankhaft veränderter, vergrößerter oder dislozierter Nachbargebilde auf den Oesophagus hervorgerufen wird, liegt die Ursache für die zweite Art in einer Verlegung des Lumens der Speiseröhre durch Fremdkörper oder Geschwülste. Zu den Strikturen rechnen Zenker-Ziemßen alle diejenigen Stenosen, welche durch eine das Lumen ringförmig umgreifende, die Ausdehnungsfähigkeit aufhebende oder stark beeinträchtigende Veränderung der Speiseröhrenwand selbst bedingt sind, bestehend in konstringierenden Narben, karzinomatöser Entartung und Muskularhypertrophie. Spastische Stenose nennen sie eine vorübergehende, bald anfallsweise wiederkehrende, bald kurze, bald länger dauernde Verengerung des Oesophagus durch krampfhafte Kontraktion der Muskelhaut.

Uns interessieren im folgenden von den Strikturen nur die Muskularhypertrophieen. Zenker und Ziemßen halten dieselbe immer nur für eine konsekutive Erscheinung, geben allerdings zu, daß sie als solche die Ausdehnungsfähigkeit der Wand beeinträchtigen und stenosierend wirken kann, während sie diese Veränderung als selbständig auftretende Form der Stenose streichen zu dürfen glauben, da sie selbst niemals einwandsfreie derartige Fälle hätten beobachten können. Deshalb ziehen sie auch die Angaben Albers' (siehe unten) über das „Auftreten von reiner, sozusagen spontaner Muskularhypertrophie" stark in Zweifel und glauben, daß dessen Darstellung offenbar Fälle von Karzinom mit Muskularhypertrophie untergelegt sind. Auch in dem von Baillie beschriebenen Präparat, das Albers als ein charakteristisches Beispiel dieser Form von Striktur anführt, vermuten sie eine „enge (vielleicht karzinomatöse) Striktur unmittelbar an der Cardia, welche als Ursache der hier hochgradigen Muskularhypertrophie angesehen werden muß."

Gehen wir gleich auf Albers' Schilderung näher ein[1]).

Für die Entstehung der Verengerung durch Verdickung der Wand des Oesophagus gibt er zwei Ursachen an, entweder soll

[1]) Erläuterungen zu dem Atlasse der pathologischen Anatomie. II. Abteilung. Bonn, 1839.

sie entstehen durch „Verdickung und Verdichtung des Zellgewebes“ oder durch „eigentümliche Degeneration der Muskelfasern. Während er aber mit der Schilderung der ersten Art[1]) offenbar das Bild einer wirklichen Neubildung, wahrscheinlich das des ringförmigen Oesophaguskrebses wiedergibt, gibt er in der Beschreibung der zweiten Gattung, Verengerung der Speiseröhre durch „eigentümliche Degeneration der Muskelfasern“ — Oesophagostenosis callosa nennt er sie — eine geradezu klassische Schilderung von Muskularhypertrophie, so daß ich dieselbe im folgenden wörtlich wiedergeben zu müssen glaube.

„Sie (sc. die Hypertrophie) verbreitet sich, schreibt er, stets auf einen großen Teil des Oesophagus und in manchen Fällen ist er in der ganzen Länge ergriffen. Die innere Partie der Muskelfasern ist vorzüglich in diese Entartung verwickelt, an deren äußerer Seite man häufig einige der Längsfasern gut verlaufen sieht. Im Pharynx habe ich diese Krankheit nicht beobachtet. Die entartete, $\frac{1}{3}$—$\frac{1}{2}$ Zoll dicke Wand ist hart und fast knorpelartig biegsam, läßt sich nur wenig zusammendrücken, und schneidet man sie ein, so knirscht sie unter dem Messer, als wenn man einen sehr harten Speck einschneidet. Die Durchschnittfläche zeigt dem unbewaffneten Auge dicht aneinanderliegende Querbalken, wodurch die entartete Wand dem Quersäulchen eines Weberkammes ähnlich sieht. Betrachtet man die Oberfläche unter einer Vergrößerung von 100—150, so sieht man, daß kleine

[1]) Albers scheint selbst keinen Fall dieser Art beobachtet zu haben, sondern bespricht das oben erwähnte Präparat Baillies, der dasselbe abgebildet und beschrieben hat. Da jedoch auch andere Autoren Baillie citieren, will ich Albers' etwas unklare Besprechung im Auszuge folgen lassen, wiewohl ich nicht glaube, daß der Fall hierher gehört: Die Verhärtung und Anschwellung des submukösen Zellgewebes bildet eine auf 2—3 Zoll sich beschränkende pathologische Veränderung des Oesophagus, welche an einer Stelle eine bedeutende hügelartige Hervorragung in den Kanal der Speiseröhre verursacht; die Substanz, welche diese Geschwulst bildet, entspringt an der Oberfläche der Muskelhaut, erstreckt sich einwärts und ist ganz gleichmäßig weiß beschaffen. Die darüber gehende Schleimhaut ist nur gerötet, aber wenig verändert. Nur, wo die Geschwulst beträchtlich ist, erweicht sie. Die Muskelhaut selbst ist atrophiert, aber noch deutlich erkennbar. Er findet es auffallend, daß die Geschwulst auf einer kleinen Fläche umschrieben bleibt und sich mehr in die Breite wie in die Länge ausdehnt. Diese Verhärtung kann durch gänzlichen Verschluß der Speiseröhre den Hungertod herbeiführen. Oberhalb der Striktur ist der Oesophagus meist erweitert.

Zellen zwischen diesen Querbalken sich befinden, ganz in der Richtung der Bälkchen. Diese Zellen habe ich überall leer gefunden. Da, wo die Entartung ihren Anfang nimmt, an den Enden, womit sie an die normalen Gewebe grenzt, ist diese Striktur undeutlich, je mehr sie aber entwickelt ist, wie in allen Teilen, die sich in der Mitte solcher Entartungen befinden, desto deutlicher ist die Zellen- und Querbalkenbildung. Da nun die Muskelfasern die Veränderung in der ganzen Peripherie der Speiseröhre eingehen, so wird die Wand auch gleichmäßig von allen Seiten verdickt und der Kanal verengt. Es findet sich daher das Hinunterschlucken der Speisen teils wegen dieser Verengerung, teils auch wegen der Steifigkeit, welche durch diese Entartung der Oesophagus erleidet, beträchtlich gehindert; daher ist der Fischbeinstab nicht einzuführen. Die Schleimhaut, welche über diese Entartung hergeht, ist im Anfange ganz normal und wird nur später hügelig und geschwürig."

Es ist hiernach wohl kein Zweifel, daß Albers tatsächlich einen oder mehrere Fälle dieser Art gesehen hat und die Annahme einer primären Muskelhypertrophie des Oesophagus von obiger Beschreibung richtig ist. Wenn er von der knorpelartig harten, biegsamen Wand spricht, die beim Schneiden unter dem Messer knirscht, wie wenn man Speck schneide, wenn er die Schnittfläche der Wand mit dem Quersäulchen eines Weberkammes vergleicht, so kann man den Eindruck, den man bei der Sektion eines solchen Oesophagus hat, nicht besser schildern. Wenn Albers allerdings dann ein zweites Stadium dieser Krankheit beschreibt, in dem sich die ganze Strecke der Entartung dieser Muskelhaut in ein großes Geschwür verwandelt, „welches in der Schleimhaut anfangend die Degeneration zerstört", so daß sich schließlich Perforationen ausbilden, so liegt hier sicher eine Verwechselung mit der bei krebsigem Scirrhus gleichfalls verdickten Wand der Speiseröhre vor, zumal er noch angibt, daß das eine fischmilchartige Masse — womit er doch nur die sogenannte Krebsmilch meinen kann — absondernde Geschwür an einzelnen Stellen in die degenerierten Teile vordringt, obwohl er selbst gegen den Krebscharakter dieser Geschwulst einige Gründe anzuführen sucht; denn er glaubt, daß „diese Degeneration keine so nachteilige Wirkung auf den Organismus ausübe, wie der Krebs, da bei genügender Lumenweite keine Abmagerung eintrete, und er diese Entartung immer nur lokal gefunden habe; niemals seien andere Krebsgeschwülste vorhanden gewesen".

Beide Gründe sind natürlich keine direkten Beweise gegen

Krebs. Übrigens stellt er sich selbst später in der Beschreibung seiner klinischen Beobachtungen, wo er das ausgesprochene Bild der Krebskachexie schildert, in Widerspruch mit seinem eigenen ersten Einwand. Und wenn auch der Oesophaguskrebs meist Metastasen in den Halslymphdrüsen setzt, so ist dies doch nicht ein unbedingtes Erfordernis und können gelegentlich sicher die Metastasen auch ausbleiben.

So hat sich Albers offenbar in seinem Falle dadurch, daß auch bei karzinomatöser Striktur des Oesophagus die Wand desselben hochgradig hypertrophiert ist, verleiten lassen, die letztere Erscheinung, bestehend in Geschwürsbildung und Perforation, als eine Folge des erstgeschilderten Zustandes einer einfachen Muskelhypertrophie anzusehen.

Immerhin wäre ein geringer Grad von Geschwürsbildung wohl denkbar, indem aus einem Defekte der Schleimhaut, der durch unvorsichtige Sondierungsversuche gesetzt wurde, durch hier stagnierende Speisereste schließlich ein richtiges Ulcus entsteht, das allerdings wohl schwerlich den von Albers geschilderten Charakter annehmen würde.

Indem Albers dann auch auf die klinischen Beobachtungen eingeht, erwähnt er eine gewisse Steifigkeit der Bewegungen beim Hinunterschlingen, welches nach und nach, ohne schmerzhaft zu sein, mehr und mehr erschwert wird. Von Zeit zu Zeit gesellt sich ein brennender oder stechender Schmerz hinzu, der sich zu unbestimmter Zeit, bald nach dem Genuß von Speisen, bald bei Tage, bald bei Nacht einstellt. Beim Räuspern bringen die Patienten eine eiweißähnliche Halbflüssigkeit hervor. Der Rachen ist gerötet. Indessen wird das Hinunterschlucken der Speisen immer beschwerlicher, sie bleiben stecken und werden erst nach einiger Zeit hinuntergeschluckt oder wieder erbrochen.

Was Albers dann weiter als Symptome anführt, bezieht sich auf den zweiten Teil der Krankheit und spricht wieder für unsere Annahme des Karzinoms. „Der Schleim wird dicker, undurchsichtig und nimmt einen üblen Geruch an, einige werfen zuweilen Blut oder fleischige Klumpen aus. Es stellen sich Schmerzen ein, die Abmagerung nimmt zu, die Kranken bekommen eine gelblich-fahle Gesichtsfarbe, die Kraftlosigkeit steigert sich bis zum Äußersten und bald tritt der Tod ein.“

Ich habe bei den Äußerungen Albers' über die primäre Muskulathypertrophie länger verweilt, weil er der einzige Autor ist, der überhaupt näher auf dieselbe eingeht. So erwähnt Rokitansky[1]) in seiner pathologischen Anatomie bei Besprechung der Oesophaguskrankheiten nur, daß von den Anomalien der Dicke der Speiseröhre besonders die Dickenzunahme von Hypertrophie der Fleischhaut, von krebsiger Degeneration der Oesophaguswand in Betracht komme. Eine nähere Schilderung dieser Zustände oder Beschreibung eines Falles findet sich dort nicht.

In seinem Kapitel über Verengerungen des Oesophagus gibt Niemayer[2]) an, daß Strikturen des Oesophagus im engeren Sinne auch auf einer Hypertrophie der Muskularis und des intermuskulären Bindegewebes beruhen können, zu welcher der chronische Katarrh des Oesophagus Veranlassung gibt. Die verdickte Wand zeigt auf einem Längsdurchschnitt in diesen Fällen ein eigentümlich gefächertes Aussehen, indem die hypertrophierten Muskelfasern eine graurötliche Farbe haben, während das hypertrophierte Bindegewebe zwischen denselben weiße fibröse Balken darstellt. Immer ist gleichzeitig die Schleimhaut verdickt und ungleich gewulstet.

Förster[3]) gibt als „wichtige bleibende Folgen bei langwieriger chronischer katarrhalischer Entzündung unter anderen auch Hypertrophie der Muskularis an, die zuweilen einen sehr hohen Grad erreicht und an der Cardia am bedeutendsten ist; das Lumen des Oesophagus wird dadurch allgemein oder an der Cardia verengt, im letzteren Falle tritt dann Erweiterung des Oesophagus ein. Die hypertrophische Muscularis hat hier, wie im ganzen Tractus alimentaris, ein charakteristisches Aussehen; indem nämlich nicht allein die Muskelfasern, welche in Masse ein graurötliches Aussehen haben, sondern auch das interstitielle Bindegewebe der Muscularis, welches in Masse weiße fibröse Balken darstellt, hypertrophisch wird, erhält die Muscularis beim Aufschneiden des Oesophagus der Länge nach ein eigentümlich gefächertes Aussehen. Die Schleimhaut ist daneben meist eben-

[1]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Wien 1861.

[2]) Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Berlin 1865.

[3]) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Leipzig, 1863.

falls verdickt, ungleich gewulstet, zuweilen hie und da ulceriert, die Faser- und Zellhaut hypertrophisch. In anderen Fällen entwickelt sich die Hypertrophie der Muskularis nicht allgemein, sondern an einer circumscripten Stelle, und hier findet dann durch vermehrte Kontraktion der Muskularis Verengerung des Lumens in höherem oder geringerem Grade statt. Die Schleimhaut ist an solchen Stellen vielfach gefaltet, zuweilen ulceriert." Eigene Fälle beschreibt auch Förster nicht, sondern verweist auf diejenigen von Baillie und Albers.

In den neueren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie habe ich nur sehr wenig über die primäre Muskelhypertrophie der Speiseröhre gefunden und scheinen auch diese Autoren derselben nicht auf Grund eigener Erfahrung Erwähnung zu tun.

So schreibt Birch-Hirschfeld [1]) in seinem Lehrbuch: „In einigen Fällen hochgradiger Hypertrophie war keine stenosierende Ursache nachweisbar." Orth [2]) fordert behufs Lösung der Frage, ob reine Muskelhypertrophien als Ursache von Strikturen vorkommen, zu weiteren Untersuchungen auf. Und bei Rosenheim [3]) habe ich die Bemerkung gefunden, „daß die überaus seltene primäre Muskelhypertrophie des Oesophagus eine Störung des Schluckaktes bewirkt, erscheint plausibel und soll der Vollständigkeit halber erwähnt werden." Als Autoren führt er Baillie, Ruppert und Reher an.

Was den Fall des ersten betrifft, so habe ich ihn bereits oben erwähnt.

Ruppert [4]) gibt die Krankengeschichte eines 18jährigen Mannes, bei dem aus dem Krankheitsverlauf und Befund die Diagnose auf Oesophaguskarzinom gestellt wurde. Nach dem bald in höchstem Marasmus eingetretenen Tode wurde bei der Sektion 2 cm oberhalb der Cardia eine kaum 2 mm breite Striktur gefunden, welche durch Verdickung der Oesophaguswand, die hier 7 mm maß, verursacht wurde. Die Schleimhaut

[1]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1887.

[2]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.

[3]) Pathologie und Therapie der Krankheiten des Verdauungsapparates. I. Teil, Krankheiten der Speiseröhre und des Magens, 1896.

[4]) Ein Fall von Oesophagusstriktur, durch Hypertrophie der Muskelschicht verursacht. Cit. aus dem Centralblatt für Chirurgie, 1884.

war ganz oberflächlich exulceriert, das submuköse Bindegewebe und besonders die Muskelschicht stark hypertrophisch. Bei der sorgfältigsten mikroskopischen Untersuchung fand er nur fettig degenerierte Muskelfasern und kleinzellige Infiltration, nirgends eine Spur von karzinomatöser Entartung.

Während es sich hier um eine ringförmige Muskularhypertrophie in der geringen Ausdehnung von nur 2 mm handelt, die aber auch mit Ausschluß jeder anderen Erkrankung als primäre Hypertrophie der Oesophagusmuskulatur angesehen werden muß, berichtet Reher[1]) über folgenden Fall, in dem eine ausgedehnte Stenose durch Hypertrophie der Muskularis der Speiseröhre hervorgerufen wurde.

„Herr Th., 60 J. alt, welcher stets gesund und kräftig gewesen war, namentlich stets einen guten Magen gehabt hatte, erkrankte im Laufe des Jahres 1882 an Störungen der Stuhlentleerung, als deren Ursache sich schließlich ein strikturierendes Karzinom des Rektums herausstellte. Durch Diät und Abführmittel unter Zuhilfenahme von Klystieren konnte der Stuhlgang indess geregelt werden und war bei ziemlich gutem Appetit die Abnahme der Kräfte nur eine geringe. In dieser Zeit behauptete Patient zuweilen ein Hindernis (nicht immer) im unteren Teile des Oesophagus zu fühlen, das indessen niemals das Schlucken auch von festen Teilen wirklich verhindert oder zur Regurgitation der Speisen Veranlassung gegeben hatte. Im Januar 1883 stellte sich Singultus ein, der wiederholt sehr heftig war und Tage lang andauerte. Auch nach dem Auftreten des Singultus wurde noch öfters über das erwähnte Gefühl eines Hindernisses geklagt, später nicht mehr, vielleicht weil Patient immer mehr flüssige Nahrung zu sich nahm. Allmähliche Abnahme der Kräfte, Tod im März desselben Jahres.“

Im Sektionsbefund war neben dem ausgedehnten Cylinderepithelkrebs des Rectums, welcher Metastasen in der Ferne nirgends gemacht hatte, bemerkenswert eine Verengerung des Oesophagus durch Hypertrophie seiner Wandung in dem unteren Teile in einer Länge von etwa 8—10 cm. Die Verengerung war so erheblich, daß man mit dem Finger nicht eindringen konnte. Oberhalb derselben war der Oesophagus erweitert.

Leider ging das Präparat verloren, so daß über den mikroskopischen Befund nichts gesagt werden konnte, doch sprach das makroskopische Aussehen durchaus für eine einfache Muskelhypertrophie der Wandung, und es dürfte dieser Fall als ein Beispiel jener seltenen und vielfach bezweifelten selbständigen Stenosen durch Muskelhypertrophie angesehen werden, wie sie u. a. von Baillie beschrieben sind. Ob die Hochgradigkeit und Langwierigkeit des Singultus mit dieser jedenfalls schon längere

[1]) Beiträge zur Kasuistik der Oesophaguserkrankungen. Deutsch. Archiv für klin. Medizin. XXXVI.

Zeit vorhanden gewesenen Veränderung in irgend einem Zusammenhang gestanden hat, muß dahingestellt bleiben."

Diese wenigen Fälle und Andeutungen sind so ziemlich alles, was ich über idiopathische Hypertrophie der Oesophagusmuskulatur in der Literatur finden konnte, und ich habe gerade deshalb Veranlassung genommen, dieselben möglichst ausführlich zu citieren. Nun sei es mir gestattet, durch folgende Beobachtung die Literatur um einen weiteren Fall zu vermehren.

Es handelt sich um einen 39jährigen Mann E., der früher als Weber gearbeitet, diesen Beruf aber aus Gesundheitsrücksichten — er fühlte sich stets „schwächlich und krank auf der Brust" aufgegeben hatte und die letzten Jahre als Polierer in verschiedenen Fabriken tätig gewesen war.

Vor ungefähr einem Jahre wurde er im hiesigen Krankenhause wegen einer Brustfellentzündung behandelt, hat aber sonst keine schwereren Krankheiten durchgemacht. 3—4 Wochen vor seiner diesmaligen Aufnahme erkrankte er mit heftigen Schmerzen im Rücken, die ihn zur Arbeit unfähig machten, so daß er die Hilfe eines Arztes aufsuchen mußte, welcher ihn ambulatorisch behandelte, bis er tags vor seiner Aufnahme auf dem Wege dorthin plötzlich von einem Schwindel befallen wurde, so daß er seinen Weg nicht mehr fand und heimgeführt werden mußte. Zugleich trat eine immer mehr zunehmende Sprachstörung und zeitweilige Benommenheit ein, welche mit heftigen Delirien abwechselte, so daß seine Verbringung ins Krankenhaus angeordnet werden mußte. Delirien und große Unruhe dauerten fort, dabei waren sprachliche Äußerungen, abgesehen von seinem Namen, vollkommen unverständlch; zugleich bestand eine deutliche, allmählich zunehmende Parese der rechten Seite; Patient ließ Urin und Kot unter sich gehen; unter Zunahme der Apathie trat am zweiten Tag der Tod ein.

Aus den Sektionsbefunden, die im wesentlichen eine tuberkulöse Basilarmeningitis bei generalisierter Tuberkulose ergaben, hebe ich, als für unseren Zweck genügend, lediglich die Veränderungen am Oesophagus hervor.

Derselbe hat, vom Ringknorpel bis zur Cardia gemessen, eine Länge von 28 cm und ist in seiner gesamten Ausdehnung mit Ausnahme seines schmalen und leicht kollabierten Anfangsteiles in ein starres, gleichmäßig walzenförmig abgerundetes und dickes, cylinderförmiges Rohr verwandelt, dessen Ringsumfang, von außen gemessen, zwischen 7 und 7,5 cm schwankt.

Nach der Eröffnung der Speiseröhre, deren lederartig derbe Wandung sich nur mit Mühe durchschneiden läßt, zeigt sich, daß dieselbe mit Ausnahme ihres oberen Drittels, dessen Kaliberweite etwa den gewöhnlichen Verhältnissen entspricht, in einen rigiden und etwas über bleistiftdicken, engen Kanal verwandelt ist, der an seiner Innenfläche größtenteils von

einer weißlichen, in Längsfalten gelegten und vollkommen unversehrten, normalen Schleimhaut überzogen wird.

Die wichtigste Veränderung besteht in einer enormen Verdickung vorwiegend der inneren Ringsmuskelschicht des Oesophagus, welche im Allgemeinen eine Dické von 0,6 cm besitzt, um sich nach abwärts zu, im unteren Drittel sogar auf 0,7 cm zu erhöhen, so daß die Wanddicke hier in toto 9 mm beträgt; nur im Anfangsteil der Speiseröhre ist die Wanddicke im ganzen normal, doch auch hier etwas massiver wie gewöhnlich. Dabei ist die verdickte Muskulatur gleichzeitig überall außerordentlich starr, von blaßroter Farbe und wird fächerförmig von helleren Bindegewebssepten durchzogen. Demgegenüber nimmt die äußere Längsmuskelschicht weniger an der Verdickung der Oesophaguswandung teil.

Das perioesophageale Bindegewebe ist vollkommen normal, und nirgends finden sich hier sowohl, wie in dem Lumen der Speiseröhre irgendwelche weitere Anhaltspunkte vor, die als Ursache ihrer massiven Muskelhypertrophie beschuldigt werden könnten.

Was die histologische Beschaffenheit der hypertrophischen Muscularis betrifft, so wurden zur Eruierung der näheren Verhältnisse an drei verschiedenen Stellen und zwar aus dem oberen und mittleren Teil des Oesophagus und kurz oberhalb der Cardia kleine Stückchen in der Längsrichtung des Oesophagus derart, daß sie die gesamte Wanddicke samt der Schleimhaut betrafen, herausgenommen und nach der üblichen Fixierung in Formol-Müller in der bekannten Weise nach van Gieson gefärbt.

Um gleichzeitig Vergleichspräparate bezüglich der Dicke, der Muskelanordnung und des Bindegewebsreichtums der normalen Oesophaguswand zu erhalten, wurden außerdem bei vier verschiedenen Leichen verschiedenen Alters und verschiedenen Geschlechts, die an irgend welchen anderweitigen Krankheiten gestorben waren, aus den nämlichen Abschnitten des Oesophagus Stückchen herausgenommen und in der gleichen Weise für die mikroskopische Untersuchung vorbereitet.

Eingehende Vergleichungen zwischen den letztgenannten Speiseröhren und unserem hypertrophischen Oesophagus, welche selbstverständlich an korrespondierend dünnen Schnitten vorgenommen wurden, ergaben abgesehen von dem quantitativen Unterschied in der Dicke der Wandschichten, im allgemeinen keine nennenswerten Veränderungen, welche auf tiefer greifende Strukturanomalien unseres hypertrophischen Oesophagus hingewiesen hätten.

Wie sich schon aus dem makroskopischen Befunde erkennen ließ, ist auch im mikroskopischen Bilde die enorme Hypertrophie der inneren Ringmuskulatur die hauptsächlichste Veränderung, welche sich konstatieren läßt, während die Muskelfasern selbst durchaus dem üblichen Verhalten entsprechen und von denen der Vergleichspräparate nicht wesentlich abweichen. Nur an

einigen Stellen finden sich in der Ringmuskulatur kleine, verwaschene und gegen die Umgebung undeutlich begrenzte Flecke vor, welche gegen das übrige Muskelgewebe durch eine deutliche Verminderung der Kerne und zum Teil durch ein völliges Fehlen derselben ausgezeichnet sind. In diesen Herden, die ihrer Zahl nach aber erwähntermaßen nirgends in den Vordergrund treten, sind die Muskelfasern vollkommen homogen und wie hyalin erstarrt, Veränderungen, die auch tinktoriell dadurch zum Ausdruck kommen, daß diese Flecken in van Gieson-schen Präparaten gegenüber dem übrigen gelbgefärbten Muskelgewebe einen mehr blaßmahagonibraunen Farbenton annehmen.

Was die von Ruppert beschriebenen Fetttropfenbildungen und namentlich die von Albers beobachteten Vakuolisierungen der Muskelfasern anbetrifft, so waren diese Veränderungen auch in unserem hypertrophischen Oesophagus, jedoch nicht reichlicher, als in den übrigen zum Vergleich herangezogenen Speiseröhren vorhanden und dürften die letztgenannten Veränderungen als solche wohl als Artefakte anzusprechen sein.

Was das zwischen den Muskelbündeln gelegene Bindegewebe anbetrifft, so ist dasselbe im Wesentlichen unverändert. An einigen Stellen erscheinen die Bindegewebsspangen allerdings etwas dicker als gewöhnlich und ziehen in reichlicheren Geflechten zwischen den Muskelbündeln hindurch, wobei sich ihr Gehalt an spindelförmigen Kernen in mäßigen Grenzen hält; immerhin ist auch diese Verdickung des intermuskulären Stromas nicht überall vorhanden, so daß ihr jedenfalls kein größerer Anteil an der Verdickung der Oesophaguswand zugeschrieben werden kann. Kleinzellige Infiltrationsherde fehlen ganz, und nur in dem Bindegewebe zwischen der Ring- und Längsmuskulatur finden sich hie und da einige zerstreute Leukocytengruppen vorwiegend in der Nähe der Gefäße vor. Hierselbst sind auch zuweilen leichte Schwellungen und Wucherungen der Lymphgefäßendothelien zu erkennen, Veränderungen, die in der gleichen Weise aber auch in den Vergleichspräparaten nachzuweisen waren.

Ebenso läßt auch die Längsmuskulatur außer der allgemeinen, gegenüber der Ringmuskulatur aber minder erheblich ausgesprochenen Hypertrophie keine weiteren pathologischen Veränderungen erkennen.

In der gleichen Weise erwies sich die Schleimhaut und Submucosa des gesamten Oesophagus normal und waren hier sowohl, als an der Cardiagrenze, was ich besonders betonen möchte, keinerlei krebsige Wucherungen oder dergleichen vorhanden, so daß nach alledem der makroskopische Befund der rein muskulären Hypertrophie des Oesophagus auch mikroskopisch gesichert werden konnte.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Fällen, bei denen die Stenosierung des Speiseröhrenlumens durch die Hypertrophie der Muscularis derartig hochgradig wurde, daß schließlich gar keine Speise, auch Flüssigkeit nicht mehr genossen werden konnte und so zur Todesursache infolge Inanition wurde, hat dieselbe in unserem Falle gar keine Beschwerden verursacht, die auf eine Verengerung des Oesophagus hätten schließen lassen, sondern es handelte sich um einen Gelegenheitsbefund bei der Sektion eines an Basilarmeningitis bei bestehender Tuberkulose anderer Organe gestorbenen Mannes.

So habe ich mich denn, um zu erfahren, ob vielleicht der Verstorbene doch bei Leibzeiten irgend welche Störungen von Seiten dieses Organes gehabt hat, nachträglich mit einem ausführlichen Fragebogen an die leider sofort nach dem Tode ihres Gatten von Nürnberg verzogene Frau desselben gewandt, aus dessen Beantwortung ich das, was etwa für die Beurteilung unseres Falles von Interesse ist, in folgendem mitteilen will.

E. soll stets magenleidend gewesen sein, was sich darin äußerte, daß er häufig, namentlich in den letzten Jahren, eine ziemliche Menge schleimartiger Flüssigkeit erbrechen mußte; hierbei stand jedoch das Erbrechen nicht mit den Mahlzeiten in Zusammenhang, sondern trat zu ganz verschiedenen Zeiten auf; nach dem Brechakt sei stets große Mattigkeit eingetreten; Potatorium wird geleugnet, das tägliche Quantum genossenen Bieres soll nie mehr wie 2—3 halbe Liter betragen haben, stärkere alkoholische Getränke, insbesondere Schnaps, habe er nie getrunken. Der Appetit hatte in der letzten Zeit sehr nachgelassen, seine Nahrung bestand in gewöhnlicher Kost, hierbei nahm er Speisen und Getränke weder übermäßig warm, noch sehr kalt zu sich. Auf die Anfrage, ob der Verstorbene etwa sehr schnell gegessen habe, wird mitgeteilt, daß er im Gegenteil immer auffallend langsam gegessen habe, da er „seit seinem 15. Jahre stets sehr genau habe beißen müssen, jedoch habe es am Schlucken nie gefehlt, und nur, wenn er nicht sehr klein gekaut habe, habe er starken Druck im Magen gefühlt.“ Niemals habe er nötig gehabt, während des

Essens Flüssigkeiten zu sich zu nehmen, um die Speisen besser hinunter zu bringen. Druck im Halse, oder die Empfindung, daß der Bissen im Halse stecken bliebe, oder ein Brennen im Schlunde habe er nie verspürt.

Größere Beschwerden scheinen demnach bei Lebzeiten nicht bestanden zu haben, wenigstens nicht derartige, daß sie dem Manne die Veränderung seiner Speiseröhrenerkrankung zum Bewußtsein gebracht haben. Immerhin ist außerordentlich auffällig, daß die Frau das langsame Kauen ihres Mannes beobachtet hat und diese Art zu essen auf ein bestimmtes Jahr zurückzuführen vermag, trotz der ausdrücklichen Bemerkung, daß niemals Schluckbeschwerden bestanden haben, wenn man nicht den Druck im Magen beim Verschlucken großer Bissen als irrtümliche Verlegung der Schmerzen in den Magen statt in den Oesophagus auffassen will. Es muß aber doch in seinem 15. Jahre irgend etwas beim Schlucken Belästigendes bestanden haben, das ihn veranlaßte, seine Nahrung durch kräftiges, langsames Kauen gut zu zerkleinern, denn warum sollte sonst gerade jenes Jahr angegeben werden? Allmählich hat sich der Mann dann an gutes Kauen gewöhnt und hatte so niemals unter ernsteren Beschwerden zu leiden. Genaueres ist darüber leider nicht mehr zu erfahren.

Unser Mann ist ja in jungen Jahren gestorben — er war 39 Jahre alt — und kann man sich wohl vorstellen, daß mit der Zeit die Hypertrophie der Ringsmuskulatur noch zugenommen haben würde und schließlich ein ähnlicher Zustand eingetreten wäre, wie in jenen oben erwähnten Fällen. Übrigens ist es gar nicht allgemein anerkannt, daß die Muskularhypertrophie des Oesophagus immer zu Stenosen führt (Orth) und könnte wohl die Hypertrophie auch ohne Erscheinungen geblieben sein.

Immerhin ist das Lumen unserer Speiseröhre schon ein ziemlich enges, und wenn man mit Krauß[1]) den engsten physiologischen Durchmesser des Oesophagus auf 10 mm annimmt, steht derselbe mit 9 mm gerade noch an der Grenze, und diese Enge bleibt sich so ziemlich gleich auf einer Strecke von 18 cm.

Welches mögen nun die Ursachen sein, die diese Hypertrophie der Muskulatur bewirkt haben?

[1]) Die Erkrankungen der Speiseröhre, Notnagels Spezielle Pathologie und Therapie, XVI. 1.

Von den älteren Autoren (Förster, Niemayer) wurde als Ursache für die Hypertrophie langdauernde chronische Oesophagitis angegeben, und unter den neueren erwähnt Rosenheim, daß es bei jahrelangem Bestehen des chronischen Katarrhes der Speiseröhre zu beträchtlicher Hyperplasie der Schleimhaut und meist auch zu Muskelhypertrophie komme, die aber gewöhnlich nicht sehr hochgradig wird. Von den Zeichen des chronischen Katarrhes, der venösen Hyperämie, Wulstung der Schleimhaut und Epithelverdickung war in unserem Falle aber keine Spur vorhanden, so daß wir diese Annahme als Ursache ausschließen können.

Am wahrscheinlichsten könnte man die Verdickung der Muscularis als Aktivitätshypertrophie auffassen. Um diese sich aber zu erklären, muß irgendwo auch ein Hindernis vorhanden gewesen sein, das die verschluckten Speisen nur durch enorme Muskelanstrengung zu überwinden vermochten. Da aber die verstärkte Muskelschichte in unserem Falle die gesamten unteren zwei Drittel des Oesophagus in ziemlich gleichmäßiger Weise einnimmt und bis kurz vor der Cardia — 1 cm oberhalb derselben — reicht, so könnte man doch nur an der Cardia selbst oder an jener Stelle, wo die Hypertrophie wieder geringer wird, kurz vor der Cardia, das Hindernis suchen.

Allein bei makroskopischer Betrachtung ist absolut keine Ursache zu entdecken, die als Hemmnis hätte wirken können. Einmal ist das umgebende Gewebe ein vollkommen normales, weiches, und es bestehen keine zerrenden Verwachsungen, so daß eine Kompression von außen nicht anzunehmen ist, aber auch an der Innenfläche ist nichts Abnormes sichtbar: die Schleimhaut ist vollkommen unverändert, nirgends sind irgend welche Narben zu bemerken. Und mikroskopisch setzt sich die Wand der Speiseröhre ganz gleichmäßig zusammen, wie sie oben geschildert wurde; auch mikroskopisch bietet sich kein Anhaltspunkt, der ein Hindernis erklären könnte, vor allen Dingen kann nicht der leiseste Verdacht auf krebsige Entartung aufkommen. Die Cardia selbst war vollkommen palpierbar, ihre Grenze gegen den Magen ist scharf markiert. Wie bereits oben erwähnt, fand sich auch hier nichts abnormes, insbesondere ist Krebs vollkommen auszuschließen.

Arbeitshypertrophie könnte man sich auch noch auf andere Weise entstanden erklären, indem durch beständiges Schlucken großer Bissen von der Speiseröhrenmuskulatur vermehrte Arbeitsleistung gefordert wird, um dieselben durch den engen Kanal zu pressen. Birch-Hirschfeld wirft in diesem Sinne die Frage auf, ob durch Gewöhnung an das Verschlucken großer Bissen Dilatation in Verbindung mit Arbeitshypertrophie entstehen könne, hält es aber für sehr zweifelhaft. Für unseren Fall wäre dieser Gedanke ja nicht anwendbar, da ausdrücklich angegeben wurde, daß unser Mann seit vielen Jahren seine Nahrung besonders klein zu kauen pflegte.

Nachdem so der anatomische Befund keinen Aufschluß gibt, könnte man schließlich das Hindernis noch auf nervösem Gebiete suchen, indem man eine spastische Kontraktur der Cardia annehmen würde. Aber auch hierfür ist eigentlich gar kein Anhaltspunkt vorhanden. Unter den vielen ätiologischen Momenten, die für den Spasmus angegeben werden, kommt bei unserem Patienten nur das häufige Erbrechen in Betracht, da aber ausdrücklich angegeben wird, daß der Mann bei Lebzeiten niemals über Schluckbeschwerden geklagt hat, kann man auch diese Ursache als sehr unwahrscheinlich streichen, zumal ja auch die Folge der spastischen Striktur des Oesophagus in Ektasie desselben besteht, mit Hypertrophie der Muskulatur vergesellschaftet, von ersterer aber nirgends auch nur eine Andeutung zu bemerken ist. Daß bei der Sektion die Cardia nicht mehr kontrahiert gefunden wurde, wäre kein Beweis gegen die spastische Striktur, da ja das untere Ende der Speiseröhre zumeist aus glatten Muskelfasern besteht und glatte Muskelfasern längere Zeit post mortem ihre Kontraktion nicht beibehalten.

Allerdings gibt es auch Fälle von jahrelang beobachteter spastischer Dysphagie, bei denen die Autopsie keine Erweiterung hat nachweisen können (Krauß), doch fand ich nirgends, daß hierbei hochgradige Muskularhypertrophie bemerkt wurde. Es mußte schon in unserem Falle die spastische Dysphagie derartig gering gewesen sein, daß sie dem Manne gar nicht zum Bewußtsein gekommen wäre, was doch wohl kaum anzunehmen sein dürfte.

Ich glaube im vorstehenden alle Möglichkeiten erwogen zu

haben, die eine Erklärung des Falles geben könnten, ohne jedoch eine Ursache gefunden zu haben, die man für die Hypertrophie verantwortlich machen könnte, und halte mich daher für berechtigt, dieselbe als eine idiopathische anzusehen. Daß auch diese Erkrankung zu schweren Schädigungen der Gesundheit des Menschen führen kann, zeigen die aus der Literatur citierten Fälle. Wenn auch die Prognose der Striktur durch Muskularhypertrophie des Oesophagus sich günstiger gestalten würde, wie diejenige aus anderen Gründen, namentlich die des Karzinoms, wird es doch überaus schwierig sein, bei Lebzeiten die richtige Diagnose stellen zu können, da eine derartige langsam zunehmende Verengung mit der zugleich infolge der schlechteren Ernährung einhergehenden Abnahme der Kräfte wohl immer als Krebs gedeutet werden wird.

Wenn ich noch einige Worte über das Vorkommen der Muskularhypertrophie verlieren soll, so betrafen die in der Literatur bekannt gewordenen Fälle, wie der meinige, das männliche Geschlecht. Die einzige Bemerkung hierüber macht Albers, indem er sagt, daß er die Krankheit vorzüglich bei Männern im Alter von 30—50 Jahren beobachtet habe. Es scheint also dieses ein Leiden der mittleren Jahre zu sein. Ferner führt Albers reichlichen Branntweingenuß als ätiologisches Moment an. Andere Autoren äußern sich nicht darüber, doch scheinen auch sie ähnliches im Sinne zu haben, wenn sie die Muskularhypertrophie mit chronischen Katarrhen des Oesophagus in Zusammenhang bringen.

Da ich glaubte, eine analoge Erkrankung der Speiseröhre vielleicht im Tierreiche zu finden, derart, daß etwa Raubtiere eine relativ stärkere Muskulatur des Oesophagus aufwiesen, wie z. B. unsere Haustiere, oder daß das Verhältnis bei Pflanzen- und Fleischfressern ein relativ anderes sei und man vielleicht hieraus Schlüsse auf den pathologischen Zustand beim Menschen ziehen könne, habe ich mich auch in der Pathologie der Tiere umgesehen, die mir allerdings leider nichts an die Hand gab, was einen Schluß auf den Menschen zuließ. Dennoch fand ich die interessante Tatsache konstatiert, daß bei Pferden Hypertrophie der Wandung und Umgestaltung der Speiseröhre zu einer sehr dicken, harten und starren Röhre vorkommt und

dieser Zustand meist die Ringmuskulatur betrifft, welche im Querschnitt daumendick werden kann [Kitt[1])]. Diese Hypertrophie bewirkt eine Verengerung des Schlundes, wodurch das Hinabschlingen der Futterstoffe erschwert wird [Koll[2])]. Eine genauere, namentlich histologische Beschreibung dieses Zustandes geben die Autoren leider nicht an.

XXIV.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Weiteres zur Technik der Elastinfärbung.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. med. Bernhard Fischer,

ehemal. Assistenten am Institut, jetzigem Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Bonn.

Meinen Mitteilungen über die Weigertsche Elastinfärbung[3]) möchte ich hier die Beschreibung einer Methode anfügen, die es ermöglicht, Fett und elastische Fasern mit den spezifischen Farbstoffen gleichzeitig zur Darstellung zu bringen. Es ist dies in vielen Fällen von sehr großem Vorteil, besonders zum Studium von fettig entarteten Herden in Gefäßen, Nieren, Lungen u. s. w.

Der Lösung dieser Aufgabe stellen sich mehrere Schwierigkeiten entgegen. Der Schnitt darf einerseits nicht mit Alkohol in Berührung kommen, da sonst Fett verloren geht, andererseits enthält aber die Weigertsche Farblösung selbst 95 pCt. Alkohol und der Schnitt muß nach der Elastinfärbung noch unbedingt in Alkohol differenziert werden. Nach mehrfachen vergeblichen Versuchen gelang es mir schließlich, auf folgendem Wege zum Ziele zu kommen.

[1]) Lehrbuch der patholog. anatom. Diagnostik, Stuttgart 1895.

[2]) Lehrbuch der Pathologie und Therapie der Haustiere, Wien 1867.

[3]) B. Fischer, Über Chemismus und Technik der Weigertschen Elastinfärbung. Dieses Archiv, 170. Bd., S. 285, 1902.

Man setze zu 74 ccm Fuchselin 26 ccm Aqua destill., bringe das Ganze zum Kochen und setze der kochenden Lösung[1]) Scharlach-R. oder Sudan III[2]) im Überschuß zu. Hierauf läßt man vollständig abkühlen. (Benutzt man die Lösung schon während des Abkühlens zur Färbung, so entstehen sehr störende, nicht zu entfernende Niederschläge.) Diese Mischung färbt nun gleichzeitig Fett und elastische Fasern. Da jedoch das Fuchselin darin erheblich verdünnt ist, so muß man länger färben als sonst, braucht dafür aber nicht so lange in Alkohol und vor allem nicht in absolutem Alkohol zu differenzieren. Die Differenzierung wird nun weiter nicht in gewöhnlichem 70proc. Alkohol vorgenommen (da dadurch Fett extrahiert würde), sondern in einer heißgesättigten Lösung von Scharlach-R. bezw. Sudan III in 70proc. Alkohol. Auf diese Weise kommt der Schnitt während der ganzen Färbung nur mit Alkohol in Berührung, der von Fettfarbstoff gesättigt ist, und so gelingt es, sowohl die elastischen Fasern, als auch jedes Fettkörnchen tadellos zur Darstellung zu bringen. Die Färbung gestaltet sich also folgendermaßen:

Die Schnitte kommen in

1) Fuchselinscharlach (vor dem Gebrauch stets filtrieren! Farbschale sorgfältig zudecken!) 1 Stunde;

2) Scharlach-R. (gelöst in kochendem 70proc. Alkohol. Filtrieren! Zudecken! Ab und zu müssen die Schnitte bewegt werden!) 15 Minuten;

3) Abspülen in Wasser.

4) Einschluß in Glyzerin.

Mit dieser Doppelfärbung noch eine Kernfärbung zu verbinden, empfiehlt sich im allgemeinen nicht, da dann die vielen Farben sich gegenseitig verdecken und die Klarheit des Bildes leidet. Ist eine Kernfärbung trotzdem nötig, so behandle man die Schnitte noch mit essigsaurer Methylgrünlösung, differenziere in angesäuertem Wasser und schließe in Glyzerin ein, doch erfordert diese Färbung und besonders die Differenzierung große Aufmerksamkeit. Ist sie aber gut geraten, so sind die Bilder mit den zartgefärbten, blaßgrünen Kernen sehr schön.

Bei dieser Gelegenheit spreche ich Herrn Prof. Paul Mayer-Neapel meinen ergebensten Dank für seine freundlichen Mitteilungen aus. Derselbe hatte die Güte, bezugnehmend auf meine Angaben über die Weigertsche Färbung, mich auf verschiedene Punkte aufmerksam zu machen, die bei der Technik der Elastinfärbung beachtenswert erscheinen. Seinen Anregungen bin ich gern gefolgt und berichte hier in aller Kürze über das Ergebnis.

[1]) Vgl. B. Fischer, Über die Fettfärbung mit Sudan III und Scharlach-R. Centralbl. f. Allg. Pathol. und Pathol. Anatom., 1902, No. 23, S. 943.

[2]) In diesen Mischungen gibt Scharlach-R. nach meinen Erfahrungen hübschere Bilder als Sudan III.

Bereits früher ist von Mayer[1]) angegeben worden, daß man bei der Weigertschen Elastinfärbung durch Zusatz von etwas Eisenchlorid zur Farblösung eine dunklere und präzisere Färbung erhält und hierdurch zugleich eine Mitfärbung von Knorpel und Schleim verhütet. Das erstere kann ich voll bestätigen, dagegen habe ich irgend welche Unterschiede in Bezug auf die Mitfärbung von Bestandteilen des Knorpels nicht auffinden können — sorgfältige Alkoholdifferenzierung vorausgesetzt. Auf diese Mitfärbung des Knorpels hoffe ich demnächst ausführlicher zurückkommen zu können.

Sodann riet Herr Prof. Mayer, zur Kernfärbung das Lithionkarmin nicht zu verwenden, „das ja infolge seiner ungemein starken alkalischen Reaktion alle empfindlichen Gewebe ruinieren muß", und empfahl statt dessen Karmalaun[2]), Parakarmin[2]) und modifiziertes Grenacherscbes Salzsäurekarmin[2]). Ich kann demgegenüber nur feststellen, daß ich irgendwie erhebliche Gewebsschädigungen durch das Lithionkarmin bei der von mir angegebenen Anwendung nie gesehen habe. Allerdings handelte es sich stets um sorgfältig fixierte und in Paraffin geschnittene Objekte. Dies mag bei frischen Schnitten oder bei der von den Zoologen ja häufiger angewandten Durchfärbung ganzer Stücke anders sein. Aber auch bei Gefrierschnitten von in Formalin fixierten Objekten habe ich stets sehr gute Bilder bei Anwendung von Lithionkarmin erhalten.

Natürlich habe ich nunmehr auch mit zahlreichen anderen Karmingemischen Versuche angestellt, um eine tadellose Gegenfärbung der Kerne bei der Fuchselinfärbung zu erzielen. Aber nur das von Mayer angegebene Karmalaun hat mir brauchbare Färbungen ergeben und auch dies nur bei 24stündiger Einwirkung. Im übrigen ist die Anwendung des Karmalaun bei der Fuchselinfärbung genau so, wie die des Lithionkarmins (also nach der Kernfärbung die Schnitte in Salzsäure-Alkohol differenzieren und nicht mit Wasser in Berührung bringen). Ein Vorteil dieser Karmalaungegenfärbung mag vielleicht sein, daß dabei Protoplasma und Grundsubstanz nicht rosa gefärbt werden, wie bei Anwendung des Lithionkarmin. Die anderen von mir erprobten Karmingemische zeigten ein so schwaches Färbevermögen, daß sie bei der Fuchselinfärbung wohl kaum mit Vorteil anzuwenden sind.

Für gewöhnlich wird man also das Lithionkarmin mit bestem Erfolge anwenden. Daß dasselbe infolge seiner starken Alkalescenz feinere Strukturen schädigen kann, ist allerdings nicht zu leugnen. Da, wo es also auf sehr feine Untersuchungen der Zell- und Kernstruktur ankommt, würde ich die Fuchselinfärbung überhaupt nicht mit einer Karminfärbung

[1]) Lee und Mayer, Grundzüge der mikroskopischen Technik, 2. Aufl., Berlin 1901, Nachtrag § 881, S. 457. — Mir war diese Notiz entgangen, da ich nur die erste Auflage des Buches zur Hand hatte.

[2]) Lee und Mayer, l. c.

verbinden, sondern würde in diesem Falle entweder mit Safranin gegenfärben (wie schon in meiner ersten Mitteilung kurz erwähnt) oder die Hämatoxylin-Safranelinfärbung anwenden.

2.

Über das Wort „Influenza" und seine medizinische Bedeutung.

Von

Wilhelm Ebstein (Göttingen).

Das Wort: „Influenza", welches wir heut neben dem Worte: „Grippe", einem dem Französischen entlehnteu Wort (gripper = fassen, angreifen) als Nomen morbi gebrauchen, ist ebenso wie letzteres in der allgemeinen medicinischen Nomenklatur jedenfalls noch nicht seit einem Jahrhundert eingebürgert. Wir vermissen beide nicht nur in dem Lexicon medicum renovatum von Steph. Blancard (Editio novissima. Lugdun. Batavorum 1717), sondern sie fehlen auch in der zweiten Auflage des kritisch-etymologischen medizinischen Wörterbuches von Ludwig August Kraus (Göttingen und Wien 1826).

Überblicken wir die Titel der von G. Gluge (Die Influenza, Minden 1837) angeführten zahlreichen Schriften, so finden wir „Influenza" als Krankheitsterminus seit dem Ende des 18. Jahrhunderts in der einschlägigen Literatur Englands [1]), außerhalb Englands dagegen — wenn wir von Graininger's Schrift [2]) absehen — erst seit den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts häufiger verwendet (vorher regelmäßig febris catarrh., catarrhus epid. u. ä.)[3]).

[1]) Observations on the late Influenza, the febris cat. epid. of Hippocrates, as it appeared at London 1777 et 1782, London 1782, 8. — R. Hamilton, Description of the influenza etc., London 1782, 8. — H. Broughton, Observ. on the late influenza as it appeared at Bristol .... May and June 1782, 8. — J. Clarkon, The influenze ... at New castle upon Tyne, 1783. — Chisholm, C., Observ. on the influenza .... in the West Indies in A. Duncan, Medical Commentaries Decas II, Vol. V.

[2]) Graininger, Bemerk. über kaltes Fieber u. s. w. Nebst einer Sammlung der vorzüglichsten Schriften über die Influenza, Leipzig 1785, 8.

[3]) Bidder, Die Influenza in Kurland, in Gerson und Julius Magaz. d. ausl. Litter. f. d. ges. Heilkunde, Bd. 26, Seite 51. (Epidemie von 1831). — Die Influenza in Nord-Amerika, Heckers Annalen d. ges. Heilk., Bd. 22, S. 265 (die gleiche Epidemie von 1831), Berlin 1832, ferner in einer Reihe von Schriften über die Epidemie von 1833, welche in dem oben zitierten Werkchen über die Influenza von G. Gluge S. 137—139 angeführt sind.

Außerhalb der medizinischen Grenzpfähle begegnen wir dem Wort, und zwar im Pluralis, bei keinem Geringeren als Göthe.

Hier heißt es nämlich im elften seiner Sonette: „Wenn durch das Volk die grimme Seuche wütet, | Soll man vorsichtig die Gesellschaft lassen, | Auch hab ich oft mit Zaudern und Verpassen | Vor manchen Influenzen mich gehütet.“ | Die Dichtung der Götheschen Sonette I—XVII fällt in das Ende des Jahres 1807 und den Anfang des Jahres 1808. Betreffs des elften dieser Sonette bemerkt der Herausgeber[1]), daß Göthe darin, launig übertreibend, geschildert habe, wie ihn zur Strafe für die Verachtung dieser Dichtungsform Sonettenwut und Raserei der Liebe ergriffen. „Daß Göthe mit den „Influenzen“ die Influenza als Krankheit gemeint habe, ist sicherlich mit stichhaltigen Gründen nicht zu belegen. Jedenfalls finde ich in dieser Zeit keine derartige Epidemie in Deutschland verzeichnet, welche Göthe eine besondere Beachtung hätte nahelegen können, woran man bei der Erwähnung der „grimmen Seuche“ in der ersten Zeile seines Sonettes zunächst zu denken versucht sein möchte. Immerhin wäre dann auch der Pluralis „Influenzen“ recht auffällig. Es ist mir daher am wahrscheinlichsten, daß Göthe sich die Influenzen als Einflüsse, Übertragungen und zwar unerwünschte, irgend welcher Art ohne Bezugnahme auf irgend eine bestimmte Krankheit gedacht hat. Ähnlich Annalen 1793: „wenn es ihn verdrießt daß dergleichen (revolutionäre) Influenzen sich nach Deutschland erstrecken“. So wählte auch Wilhelm von Kügelgen (gestorben 1867) in seinen bekannten „Jugenderinnerungen eines alten Mannes“, Teil II, Kap. 5, wo er die religiösen, speziell herrnhuterischen Einflüsse im Leben seines Elternhauses schildert, die Überschrift: „Christliche Influenzen“, welche er selber weiterhin drastisch mit den Worten erläutert: „Sie (die Mutter) wurde angesteckt durch das Contagium einer ewigen Heilung“ und: „da kam es auch über ihn (den Vater) und allgemach wurde auch er von jener wunderbaren Ansteckung ergriffen, die aus tugendhaften Leuten arme Sünder macht.“

Auch die modernen italienischen Wörterbücher verstehen unter Influenza keineswegs einen bestimmten Krankheitsnamen. In dem vielgebrauchten Wörterbuche von H. Michaelis (6. Aufl. 1889) findet sich in dem italienisch-deutschen Teil wohl „Grippe“ — Schnupfenfieber — angegeben, dagegen ist das Wort: Influenza — Influenzia — lediglich als Einfluß, Einwirkung, Gang (einer Krankheit) verdeutscht. In dem deutsch-italienischen Teile fehlt bei Michaelis das Wort: „influenza“ und nur das Wort: „Grippe“ findet sich als italienische Bezeichnung der betr. Krankheit. Auch in dem novo dizionario universale della lingua Italiana von P. Petracchi (Milano 1884) ist das Wort: „Influenza“ im Sinne einer bestimmten Krankheit unter den dem allgemein modernen, lebenden Sprachgebrauche angehörenden Worten nicht aufgeführt; dagegen ist — unter dem Strich — angegeben,

[1]) Prof. Dr. Karl Heinemann, Göthes Werke, I. Band, Leipzig und Wien, S. 256 und 391/92.

daß es von Galileo Galiliei im Sinne von „malaugurio, jettatura“ gebraucht worden sei, d. h. also Unglück, welches auf Verwünschung oder auf einen mystischen, Sachen und Personen anhaftenden unheilvollen Einfluß zurückgeführt wird. Es handelt sich hier um physikalische oder astrologische Vorstellungen. In diesem Sinne ist, wie Tommaseo-Bellini (Dizion. della ling. Ital. 1861—79) angibt, das Wort influenza häufig für „Einfluß der Gestirne“ auf Erde und Menschen belegt.

Höfler giebt in seinem deutschen Krankheitsnamen-Buch (München 1899, S. 250), in welchem er eine große Reihe von Bezeichnungen und Synonymen für die Influenza-Seuchen aufzählt, an, daß das Wort: Influenza ursprünglich in Italien als nomen morbi für alle möglichen, durch Gestirne und äußere Witterungs-„Einflüsse“ angeblich verursachten Krankheiten gebraucht werde; italienische Historiker führen speziell die Erkältungs-Epidemie öfter mit den Worten an: „fu una influenza di freddo“. Höfler zitiert Zeviani und bemerkt, daß nach dessen Ansicht daraus die Spezialisierung des Namens für unsere Influenza entstand, welche erst seit der 1743-Epidemie durch Huxham eingeführt wurde und von da ab für die späteren Epidemien verblieb. Diese Darstellung von Höfler erheischt meines Erachtens einige zu einem etwas anderen Ergebnis führende Erläuterungen. Der von Höfler angeführte Veroneser Arzt Zeviani nämlich führt in seiner Abhandlung: „Sul catarro epidemico“ (Memorie di matematica e fisica Tom. XI, 1804) aus, daß der Name Influenza von den Engländern für diese Krankheit, aber unrichtigerweise aufgebracht worden sei, denn bei uns (scil. in Italien) heißt: „Influenza“ einfach: „Epidemie im allgemeinen“ und bezeichnet nicht eine spezielle Krankheit. Der Irrtum ist nach Zeviani dadurch entstanden, daß bei einigen italienischen Historikern — wie oben erwähnt wurde — steht: „Comminciò un influenza di freddo (es begann eine Erkältungs-Epidemie). Bei Tomaseo-Bellini werden eine Reihe die vorgetragenen Ansichten Zevianis bestätigender Belege mitgeteilt: 1) Targioni, relazioni delle febbri 140 (a. 1767): aviamo fino del febbraio in qua un influenza di febbri scarlattine; 2) Annibale Caro, lettere 2, 191 (a. 1581): l'influenza del Catarro che di qui e corsa universalmente; 3. Varchi, Storia Fiorentina 7, 183 (a. 1721): Ebbesi per cosa certa che cotai influenza sarebbe due volte in Firenze cessata. Diesen Belegen ist hinzuzufügen: Carli, istoria della città di Verona (1796) tom. VI, pg. 287 un di quei mortali malori . . . cui la memoria delle passate stragi confondea di leggieri colla pestilenza . . . dove non era ancor penetrata la maligna influenza; sowie ferner die von Gluge beigebrachten Zeugnisse aus Buoninseghi, istoria Fiorentina (Firenze 1580), nämlich pg. 456 (im Jahre 1357) „grande influenze di lunghe e mortali infermità in Firenze“ und eine andere Stelle aus demselben Werk, welche von Gluge (l. c. Seite 47) erwähnt wird.

Wenn man nun späterhin wie auch heutzutage den Begriff: „Influenza“ nicht mehr als einen Kollektivnamen im Sinne Zevianis, als Epidemie

im allgemeinen aufgefaßt, sondern ihn auf eine spezielle Krankheit bezogen hat, so ist es, soweit ich die Sache übersehe, nicht auszumachen, wer dies zuerst getan hat. Jedenfalls hat dies nicht, wie Zeviani irrtümlich meint, Huxham getan. Es ist richtig, daß J. Huxham in seiner Beschreibung der im April 1743 in London wütenden Epidemie sich dahin ausspricht, daß dieses Fieber dasselbe zu sein scheine, welches in diesem Frühjahr unter dem Namen „Influenza in ganz Europa grassiert habe.[1]) Hieraus ergibt sich indes mit positiver Sicherheit, daß zunächst der Name Influenza von Huxham für eine solche Epidemie nicht zuerst gebraucht und daß er denselben nicht einmal adoptiert hat. Man wird sich also wohl im allgemeinen die Sache so zu denken haben, daß die zunächst generelle Bezeichnung des Wortes: „Influenza“ für Epidemie, weiterhin für eine besonders heftige und böse Seuche angewendet worden ist und daß, nachdem einmal das Wort: „Influenza“ für eine spezielle Krankheit gewählt worden war, es schließlich auch bei derselben verblieben ist und seine generelle Bedeutung eingebüßt hat. Wenn aber Höfler meint, daß seit dem Jahre 1743 das Wort: „Influenza“ die gang und gäbe, allgemein gebräuchliche Bezeichnung für die Krankheit geblieben ist, welche wir jetzt nicht nur in Deutschland, sondern auch anderwärts ziemlich allgemein mit dem Namen Influenza belegen, so ist dies deshalb nicht zutreffend, weil wir z. B., wie bereits eingangs erwähnt wurde, in dem im Jahre 1825 erschienenen kritisch-etymologischen Wörterbuch und in den gebräuchlichen italienischen Handwörterbüchern das Wort „Influenza“, in ersterem gänzlich und in den zu zweit erwähnten als bestimmten speziellen Krankheitsnamen nicht erwähnt finden. Zum Schlusse sei bemerkt, daß das lateinische Wort „influentia“ sich weder bei Forcellini, noch bei du Cange in den besprochenen Bedeutungen belegt findet — bei ersterem überhaupt nicht, bei letzterem nur in der Bedeutung: „Überschwemmung“ —: wohl aber influxus aus (einer Interpolation der Aldina bei) Firmicus Maternus l. 1 (si ex solis stellarum influxibus pendeamus), dem wir hinzufügen Alex. Benedictus, de observ. in pestil. lib. IV, cap. 18 (a. 1493): hujusmodi destillationes graves periculosaeque cum acuta febri omnem Italiae oram infestaverunt, ex quodam coelesti influxu. Das entsprechende italienische „influsso“ findet sich in denselben Anwendungen wie influenza, ist jedoch nach Tomaseo-Bellini seltner. Auch das deutsche „Einfluß“ hat die spezifisch astrologische Bedeutung gehabt („sideratio“, Grimm), z. B. „zukünftige Dinge weissagend aus Einfluß des Himmels.“

[1]) J. Huxham, Observationes de aere et morbis epidemicis, Volumen alterum, S. 104, Londini 1752. Es ist ohne Zweifel dieselbe Epidemie, von welcher J. Pringel (Beob. über die Krankheiten der Armee. Deutsch von Brande Altenburg 1772, Seite 18 sagt: „Bald darauf ging die Influenza — ein kurzes mit einem heftigen Katarrh verknüpftes Fieber — durch einen großen Teil von Europa.“

Druckfehler.

Seite 31	Zeile 16	v. u.	lies	S. 229	statt:	S. 81,
„ 48	„ 8	„	„	S. 233	„	S. 85,
„ 239	„ 22	v. o.	„	18 g frischen	statt:	8 g frischen.

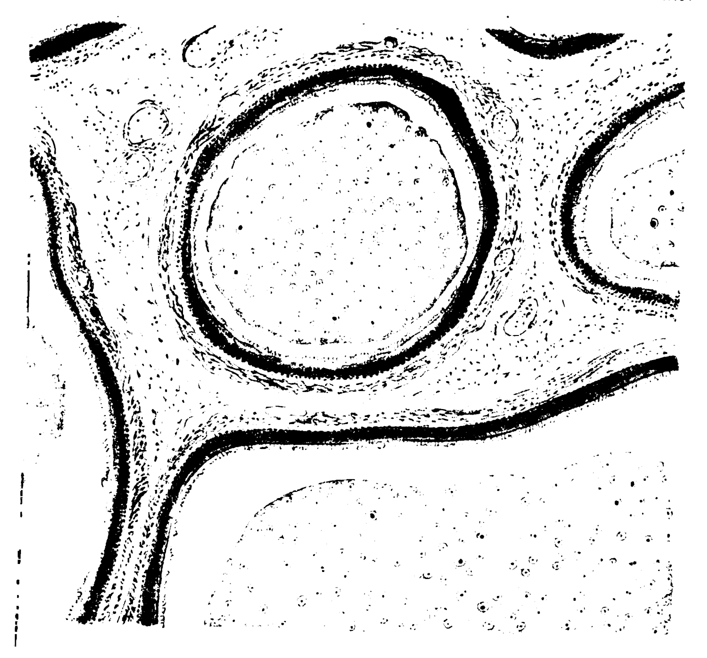
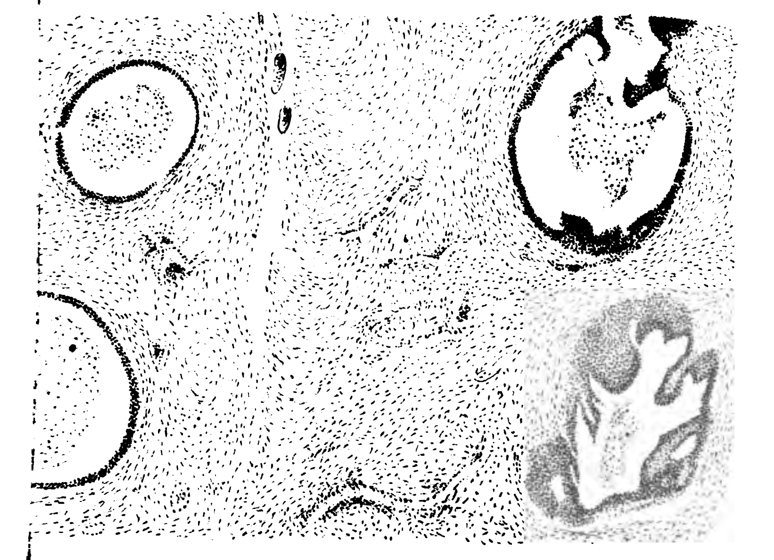
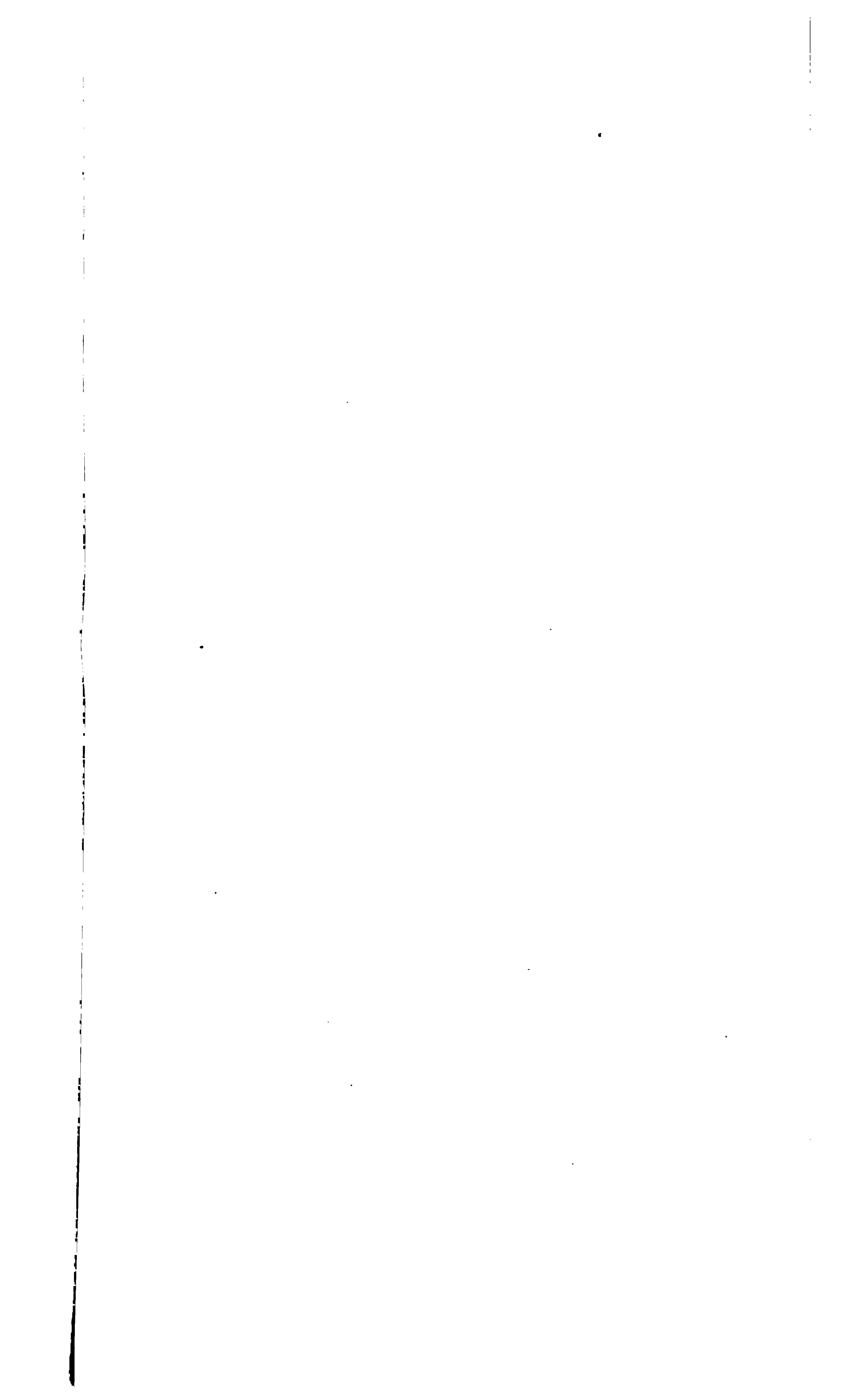


Fig. 6.



E. Laue, Lith. Inst., Berlin



Fig[...]

Fig. 6.

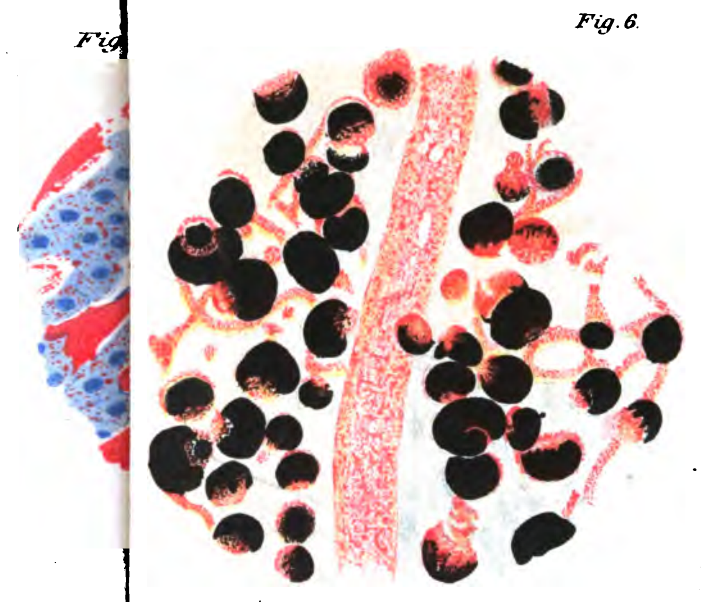
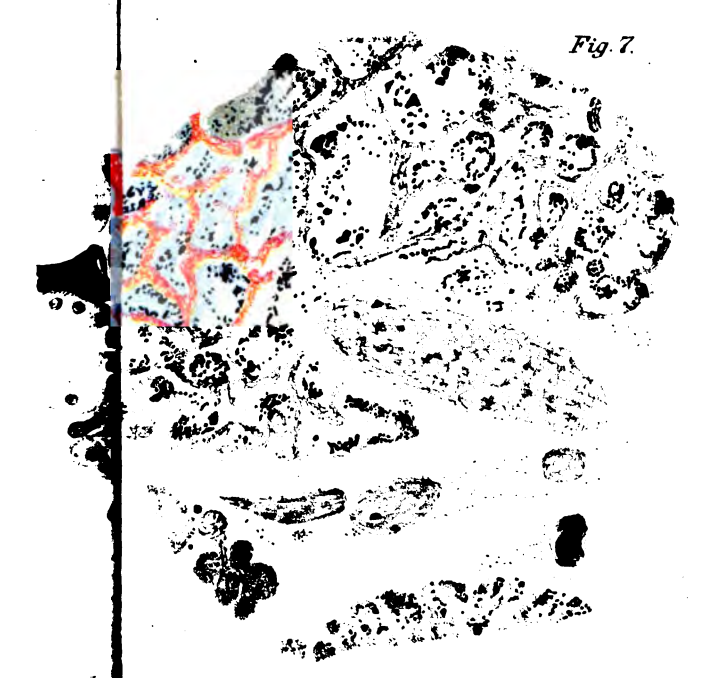


Fig. 7.



B. Fische[...]

E. Laue, lith. Inst. Berlin.

Fig. 8.

Fig. 10.

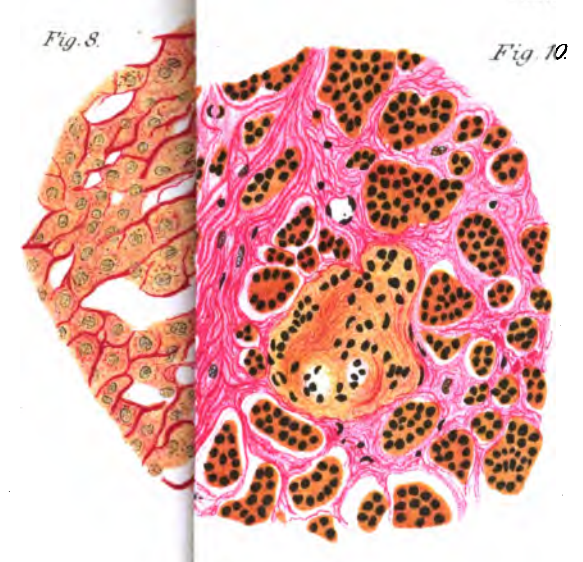
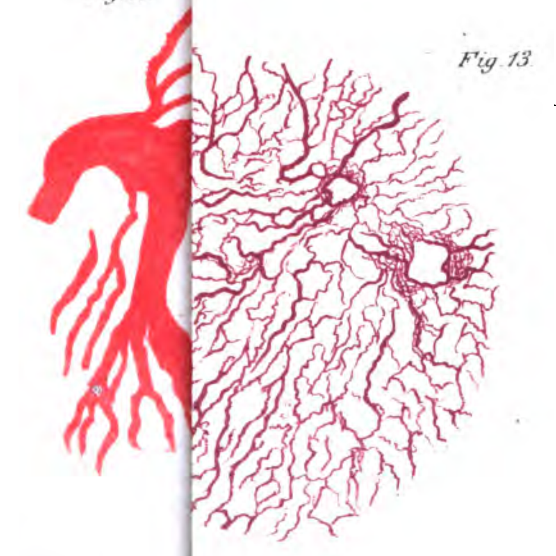


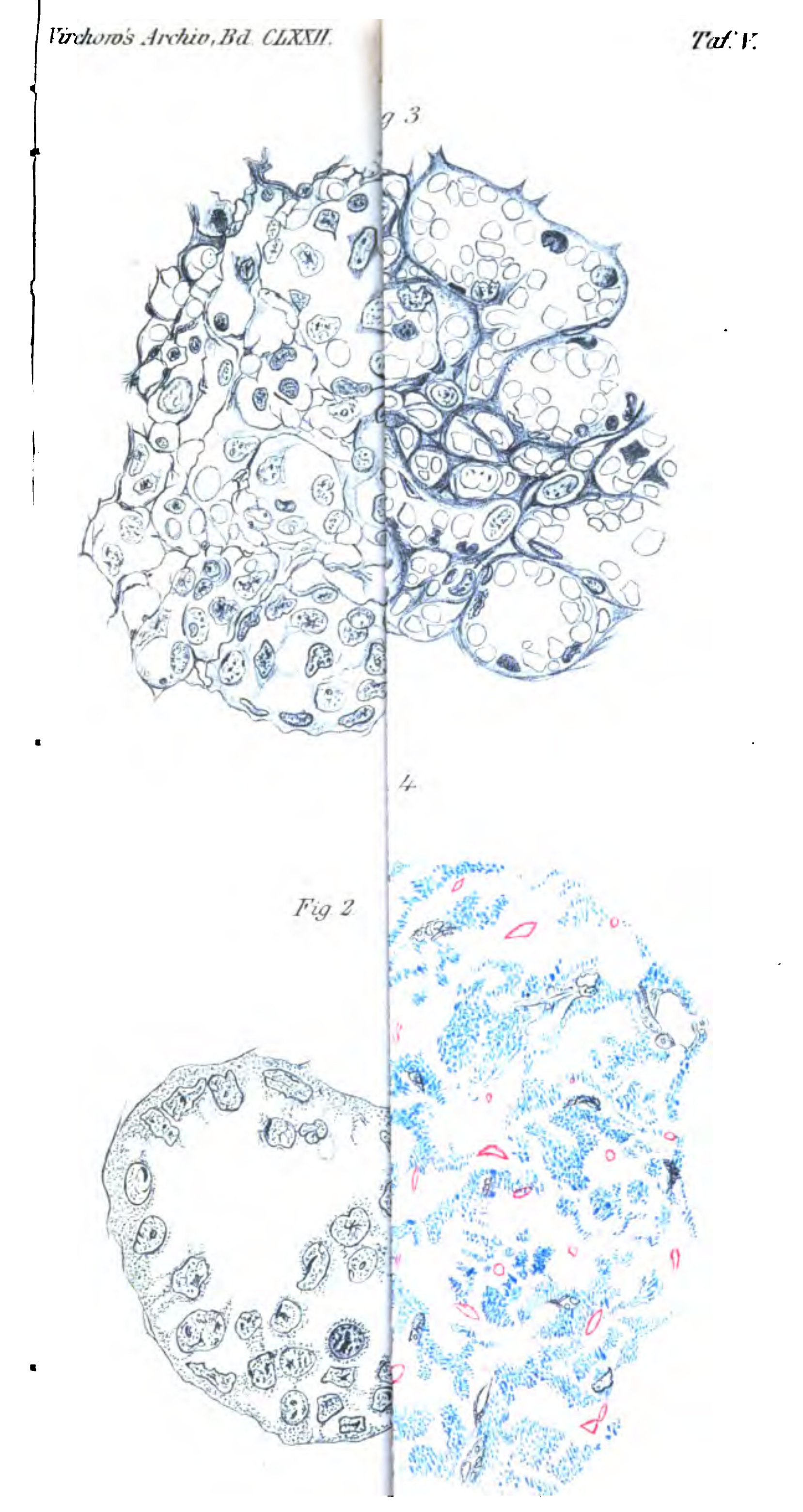
Fig. 11.

Fig. 13.



B. Fischer fec.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.


g 3
4
Fig. 2

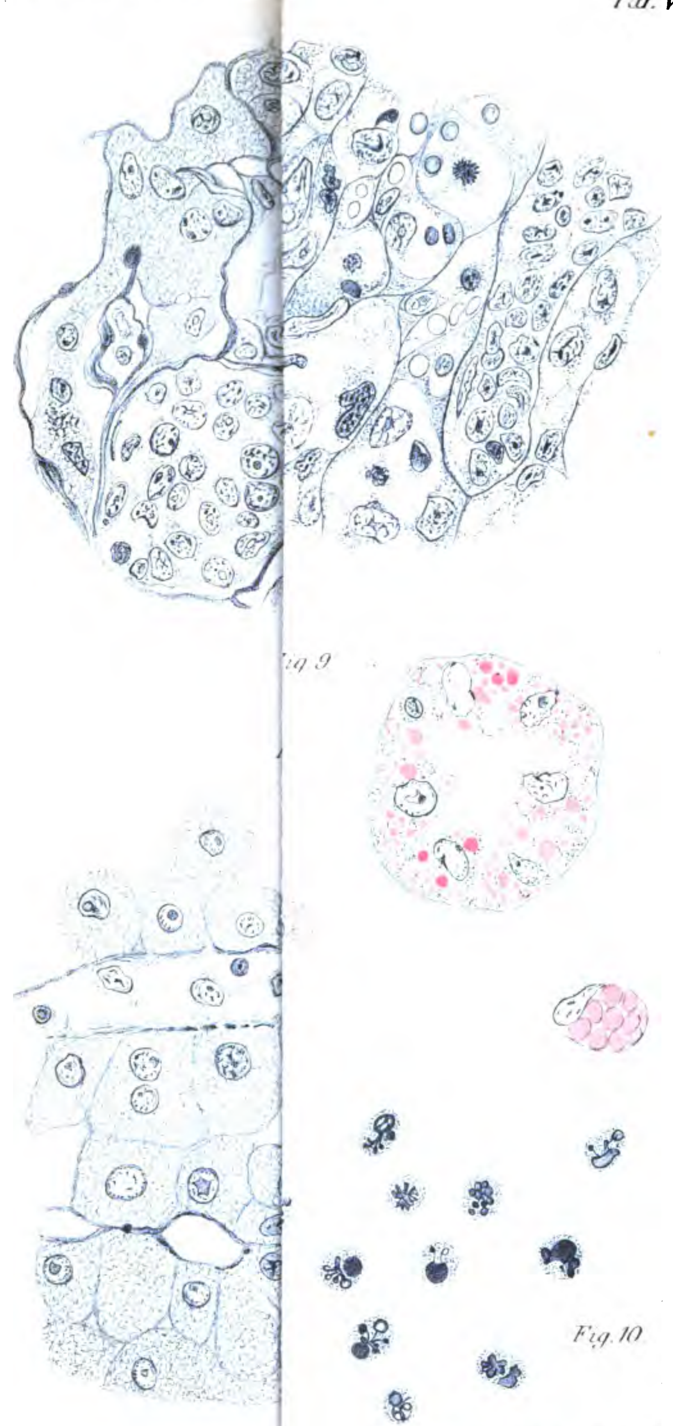
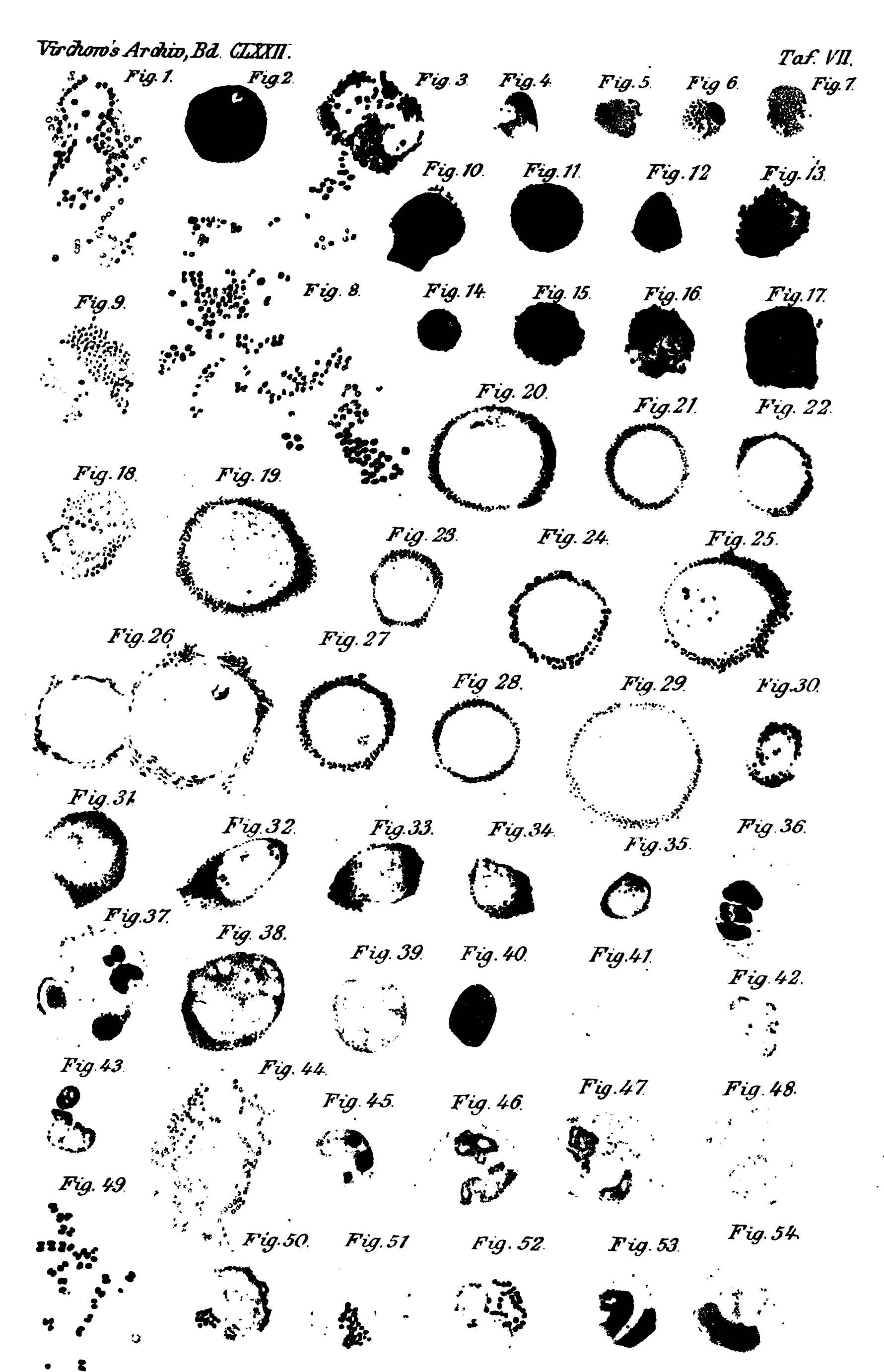


Fig. 9

Fig. 10

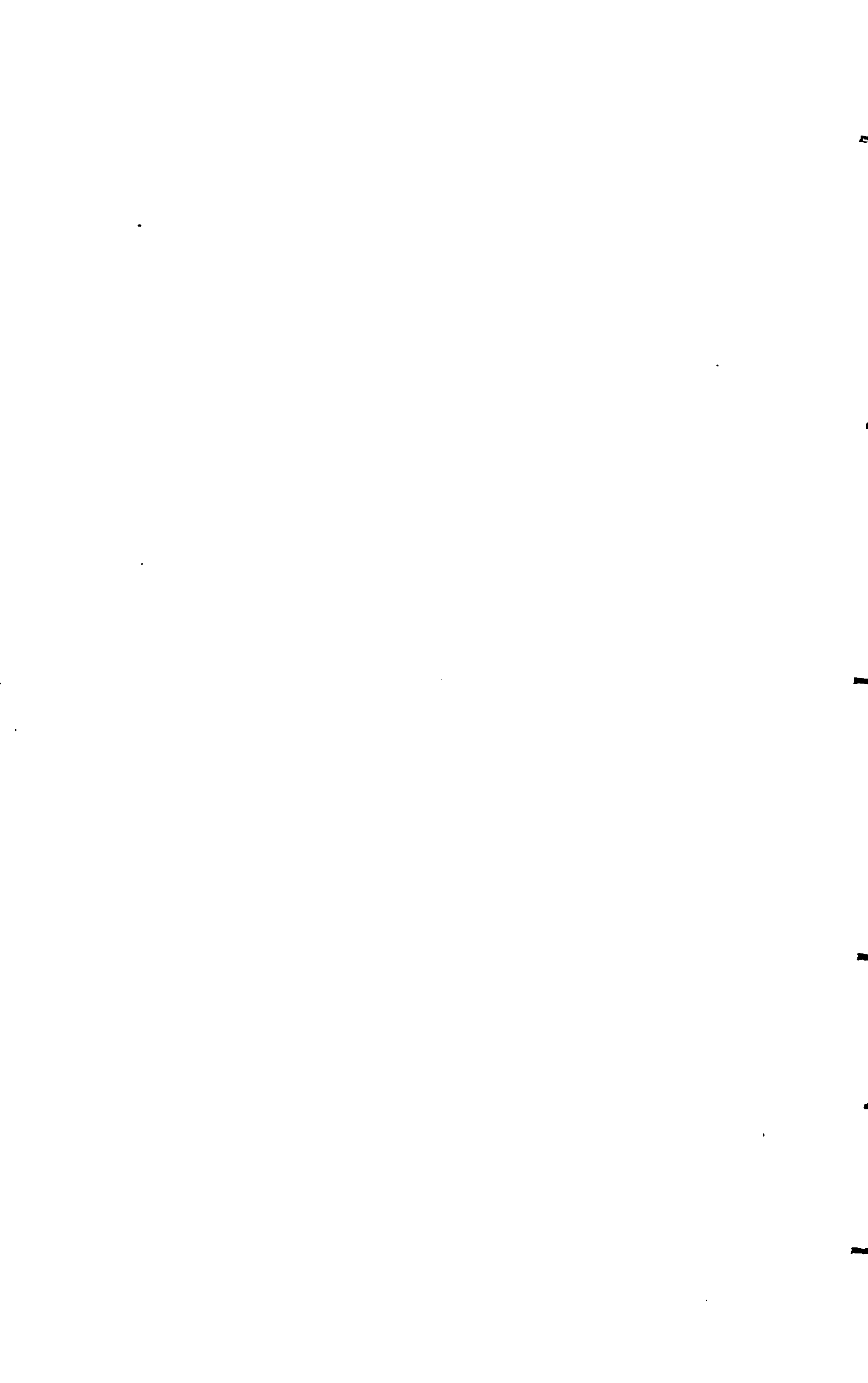
L. J. Thomas Lith. Inst., Berlin S. 53.





Deganello fec.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



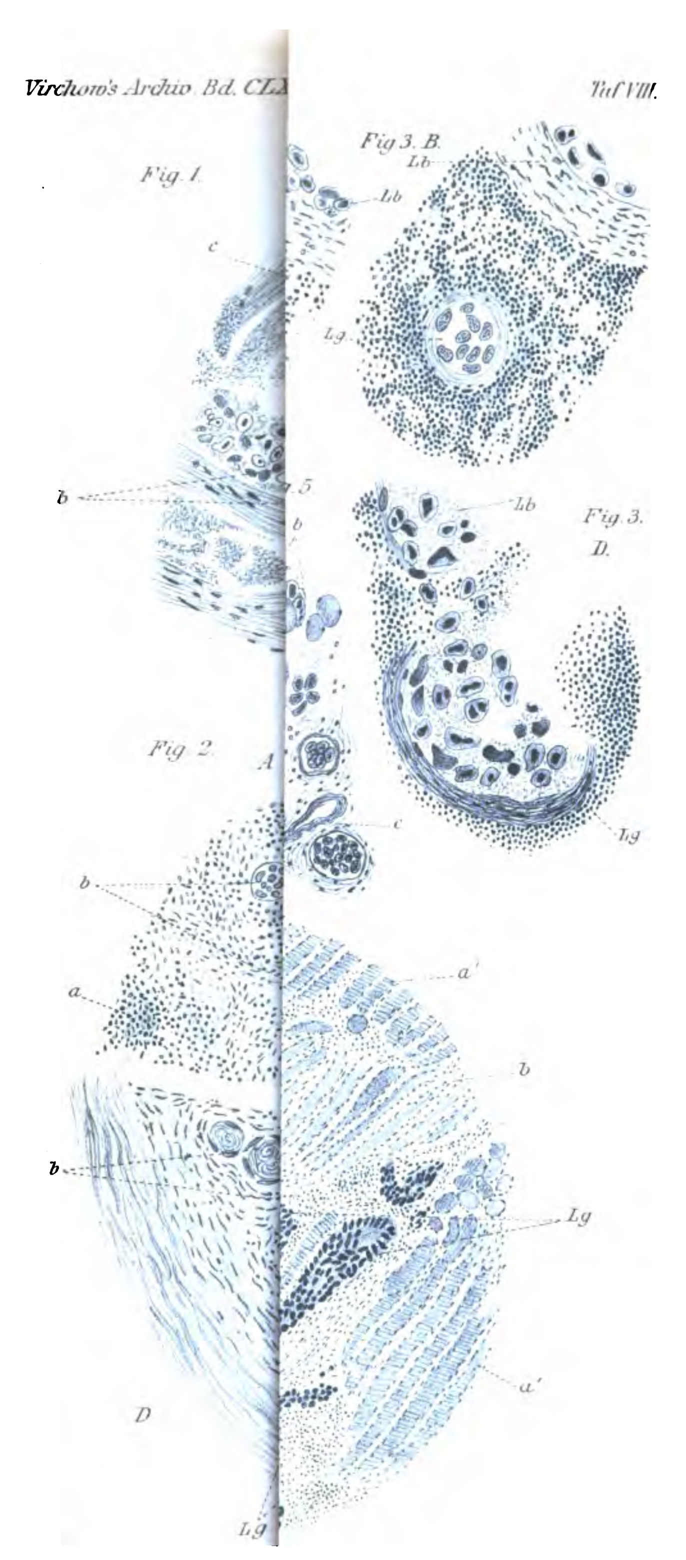

Fig. 1.
c
b
b
Fig. 2.
A
b
a
b
D
Lg
Fig. 3. B.
Lb
Lb
Lg
Lb
Fig. 3.
D.
Lg
c
a'
b
Lg
a'





Fig. 5.

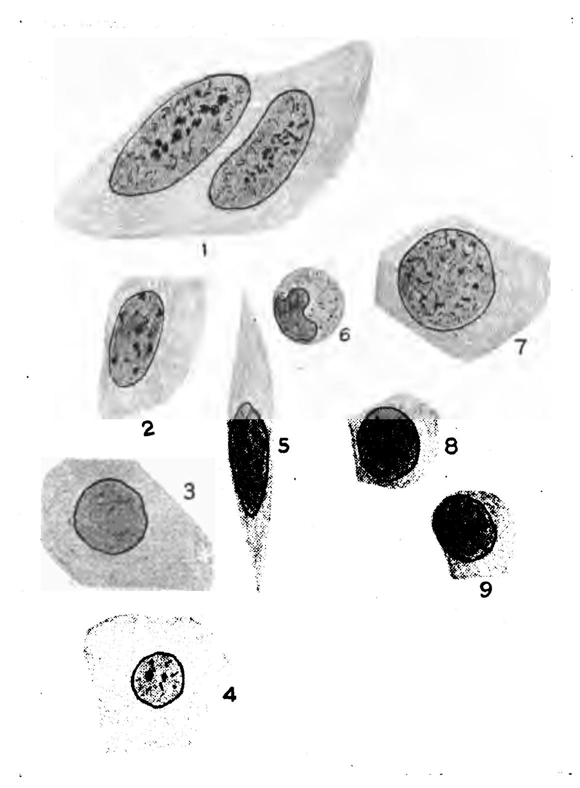
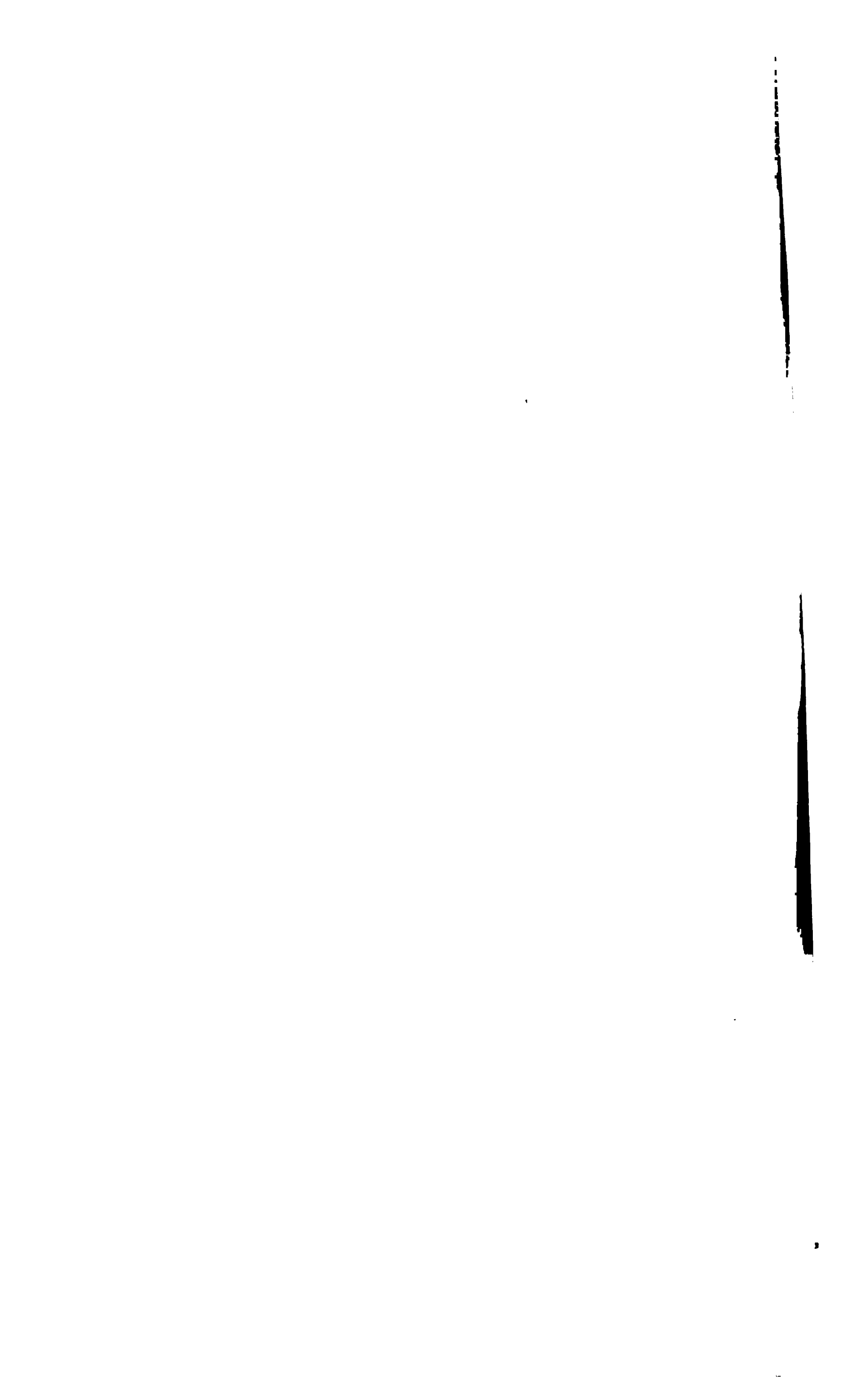


Fig. 6.



Tafel X.

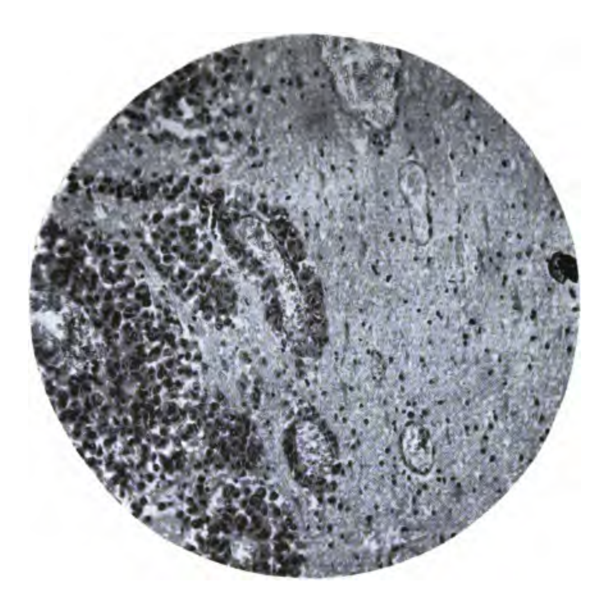


Fig. 10.



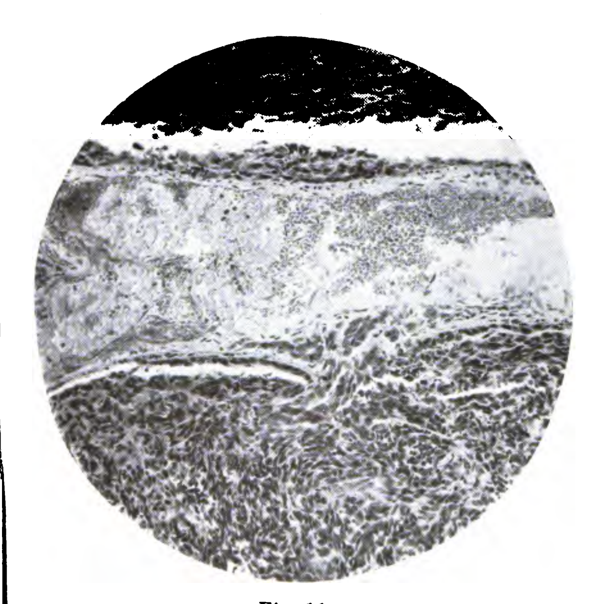


Fig. 11.

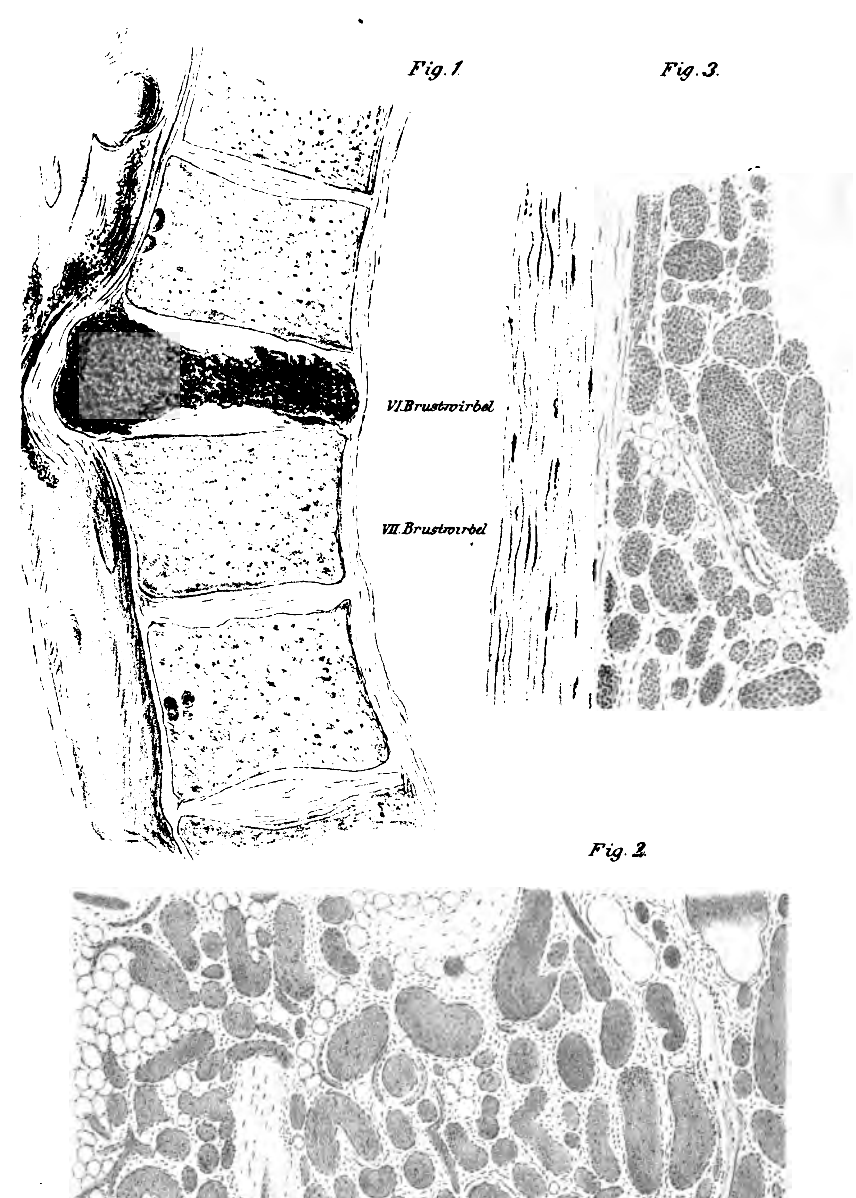

Fig. 1
Fig. 3
VI Brustwirbel
VII Brustwirbel
Fig. 2

Fig. 1

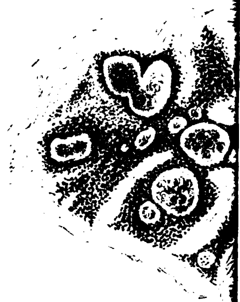
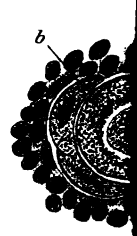


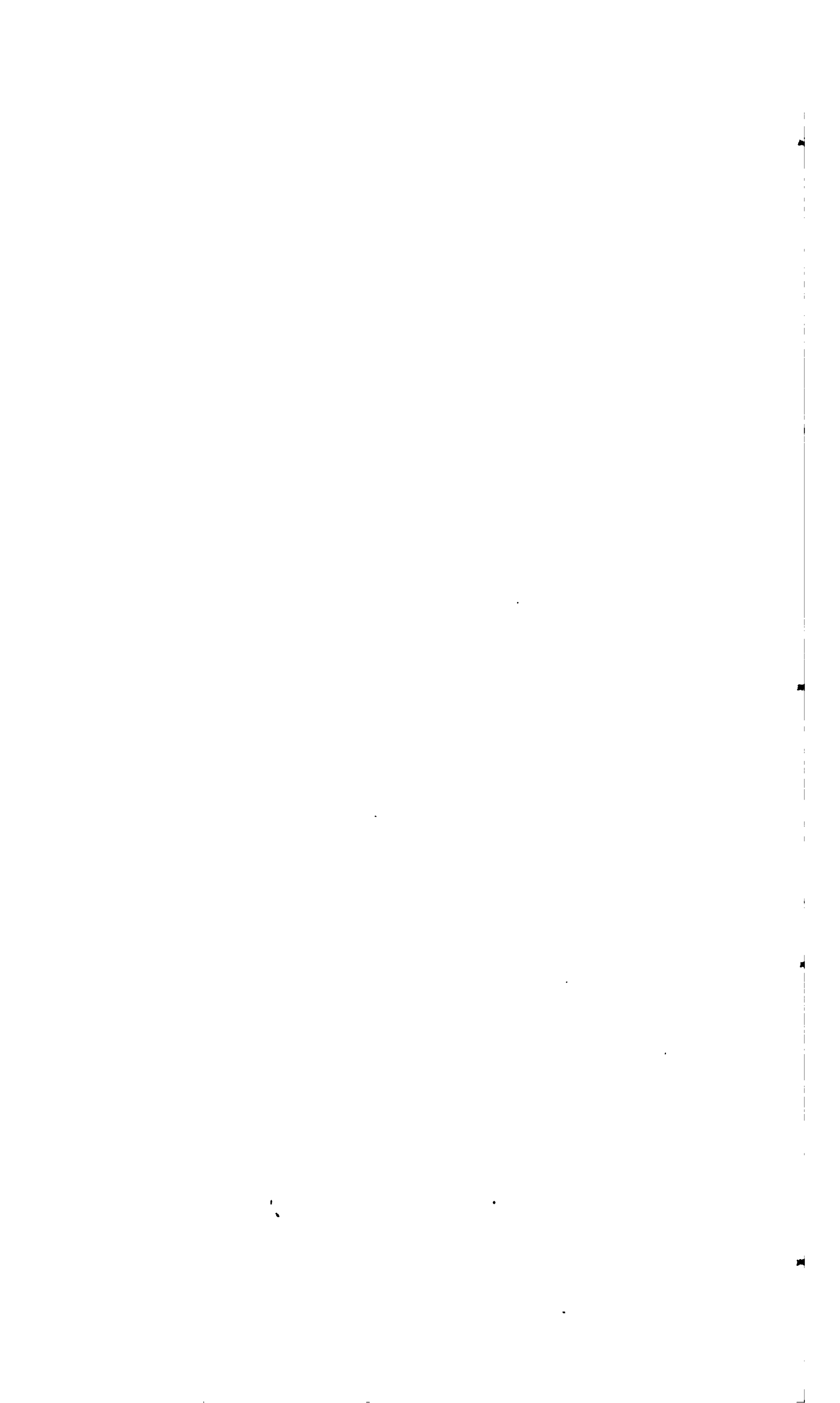
Fig. 3.



Fig. 5



R. Kretz del.



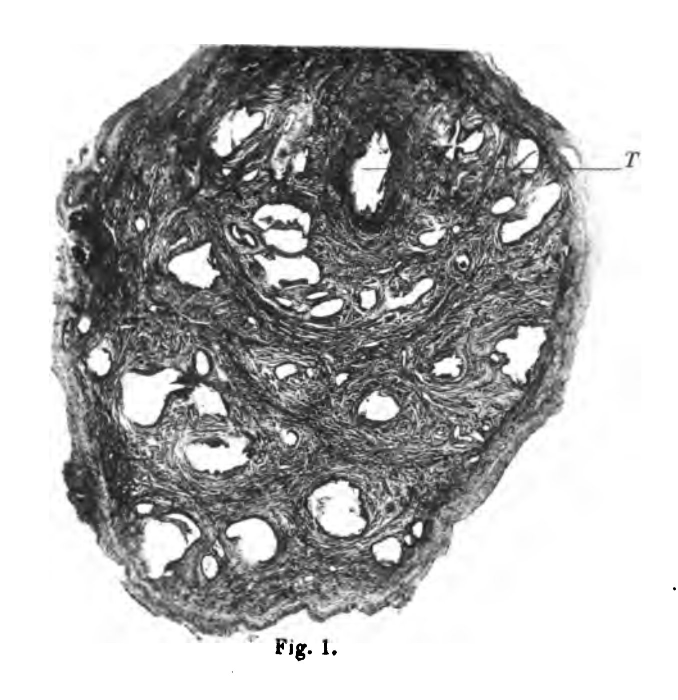
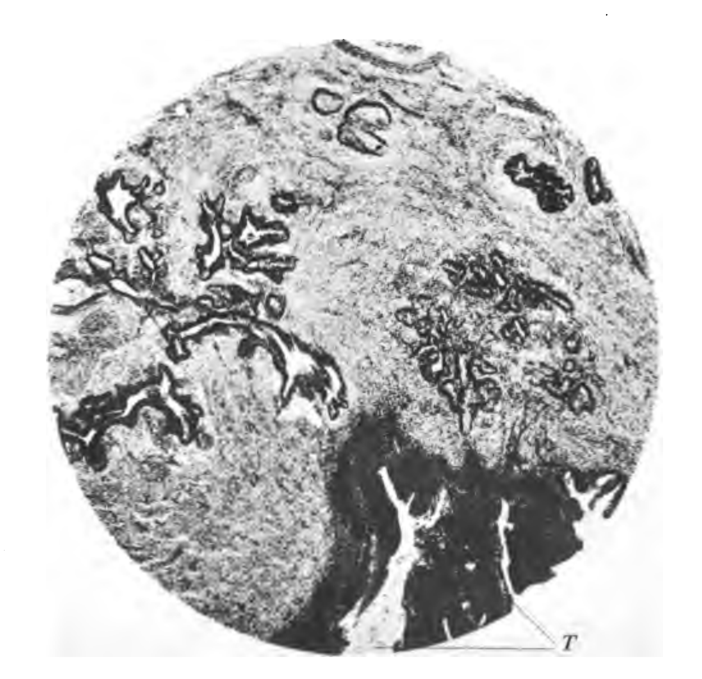


Fig. 1.



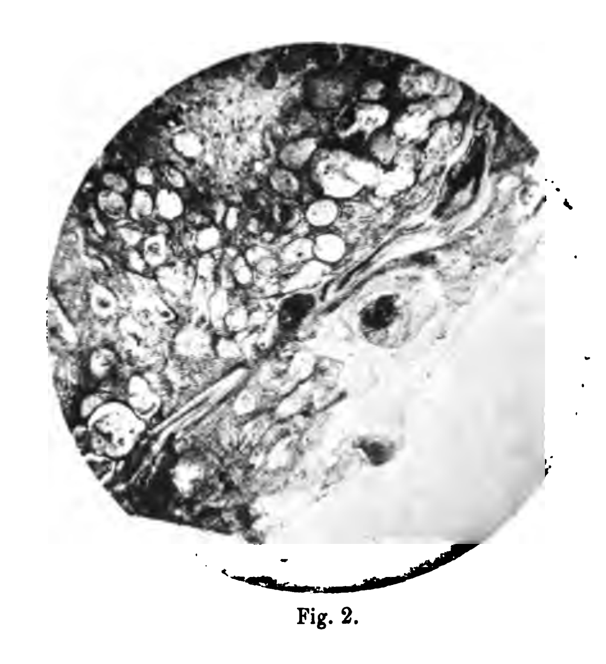
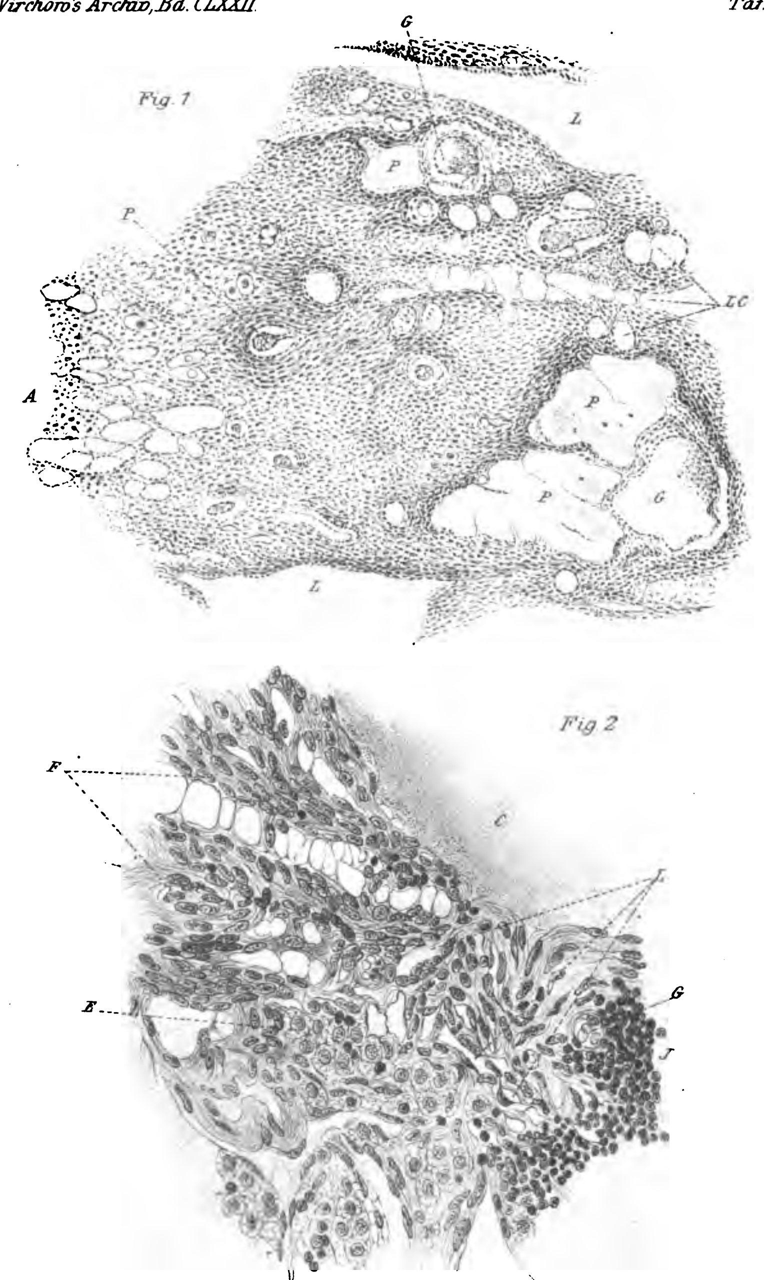


Fig. 2.



Fig. 1.





Sick gez. E. Laue, Lith. Inst. Berlin

